

STEREOCHEMIE EINIGER ALKALOIDE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der philosophischen Fakultät II

der Universität Zürich

von

ROBERT SAEMANN

aus Delémont (Bern)

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

VERLAG P. G. KELLER WINTERTHUR 1954

STEREOCHEMIE EINIGER ALKALOIDE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

ROBERT SAEMANN

aus Delémont (Bern)

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

VERLAG P. G. KELLER WINTERTHUR 1954

MEINEM LIEBEN VATER
IN DANKBARKEIT



Meinem verehrten Lehrer,

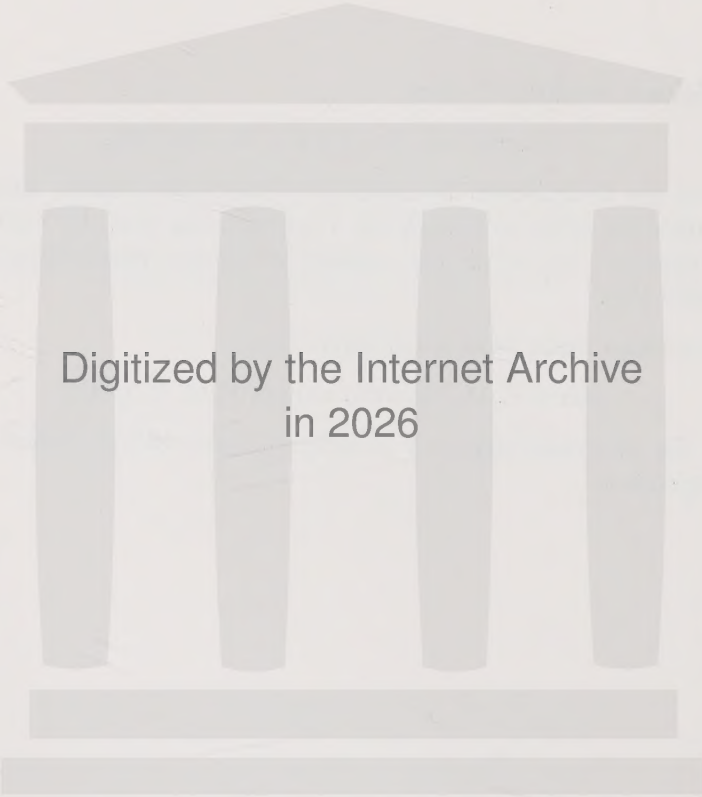
Herrn Prof. Dr. PAUL KARRER,

Leiter des Chemischen Institutes der Universität Zürich, danke ich herzlich für seine wohlwollende Unterstützung und die wertvollen Anregungen, die er mir und meiner Arbeit stets bereitwilligst zuteil werden ließ.

An dieser Stelle möchte ich auch

Herrn P.-D. Dr. med. et phil. P. G. WASER

für die pharmakologischen Untersuchungen meinen besten Dank aussprechen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507227_0146

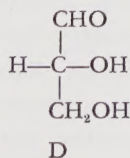
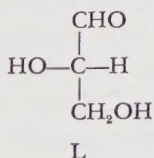
INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	7
II. ALLGEMEINER TEIL	12
<i>A. Tropan-Alkaloide</i>	12
1. Tropin	12
2. Ecgonin, Anhydroecgonin	16
3. Scopolamin, Valeroidin	18
4. Teloidin	21
<i>B. Yohimbin-Alkaloide</i>	22
1. Yohimbin	25
2. Corynanthin	26
3. ψ -Yohimbin	27
4. β -Yohimbin	28
5. Alloyohimbin und α -Yohimbin	28
6. ε -Yohimbin	29
7. Zusammenstellung	30
8. Absolute Konfiguration	30
<i>C. Morphin-Alkaloide</i>	32
1. Morphin, Codein	32
2. Absolute Konfiguration	36
III. EIGENE ARBEITEN	38
<i>A. Alkaloid-Reduktionen</i>	38
1. Zwei neue Derivate des Yohimbins (16-Methylyohimbol und 16-Methylyohimban)	38
Pharmakologische Wirkung	42
2. Neue Synthese des Dihydro-desoxycodeins	43
<i>B. Versuche im Rahmen der Konstitutionsaufklärung des Corynan-</i> <i>theins</i>	46
1. Dehydrierung von Yohimbylalkohol mit Palladium- Kohle	46
2. Cyclisierungsversuch mit Formyl-N-benzoyl-mero- chinen-aethylester.	47
IV. ZUSAMMENFASSUNG	50
Literaturverzeichnis	51

I. EINLEITUNG

1874 ist das Jahr der eigentlichen Begründung der Stereochemie organischer Verbindungen. Ausgehend von Beobachtungen *Pasteurs* führten damals die beiden jungen Chemiker *Joseph Achille Le Bel* und *Jacob Henricus van't Hoff* unabhängig voneinander die Grundvorstellung der Tetraedersymmetrie beim Kohlenstoff ein. Auf dieser Basis ruht die Entwicklung dessen, was man als klassische Stereochemie zu bezeichnen pflegt. Diese umfaßt den Teil der Stereochemie, der mit den experimentellen Hilfsmitteln der klassischen Chemie und den Denkmitteln der Strukturlehre die bekannten großartigen Erfolge erzielte und heutzutage noch keineswegs als abgeschlossen gilt. Gewisse Probleme konnte die klassische Stereochemie jedoch grundsätzlich nicht bewältigen. Es blieben erhebliche Lücken, die erst durch moderne Denk- und Experimentiermethoden (es sei hier nur an die Röntgenographie erinnert) geschlossen werden konnten.

So fehlte z. B. ein strenger Beweis für den, von *Le Bel* und *van't Hoff* angenommenen Zusammenhang zwischen der makroskopisch wahrnehmbaren optischen Aktivität eines Stoffes und der (nicht direkt wahrnehmbaren) Asymmetrie seiner Molekeln.



Die Beantwortung der Frage, ob der (+)-Glycerinaldehyd die Formel D oder L besitzt, schien zu *Emil Fischer's* Zeit so aussichtslos zu sein, daß man sich kurzerhand zu einer willkürlichen Festsetzung entschloß, auf die Gefahr hin, später alle Resultate umkehren zu müssen.

Heute darf man sagen, daß das Problem der absoluten Konfiguration des (+)-Glycerinaldehyds der wahren Lösung sehr nahe gekommen ist¹. Es war zuerst *W. Kuhn*², der sich auf der Grundlage der modernen theoretischen Physik Vorstellungen über das Zustandekommen der optischen Aktivität machte und daraus Rechnungen ableitete, die ergaben, daß dem (+)-Glycerinaldehyd, analog der willkürlichen Annahme, tatsächlich Formel D zukommt. Diese Rechnungen wurden später auch von anderer Seite ausgebaut und bestätigt³.

Darüber hinaus ist es nun endlich möglich geworden, das Problem auch experimentell zu bearbeiten, und zwar mit Hilfe von Röntgenstrahlen. Die Ergebnisse dieser Messungen⁴ stehen in bester Übereinstimmung mit den *Kuhn*'schen Rechnungen.

Mit der Lösung des Problems der absoluten Konfiguration des (+)-Glycerinaldehyds ist das gleiche Problem auch für zahlreiche andere Stoffe gelöst, die man mit dem optisch aktiven Glycerinaldehyd in genetische Beziehung setzen kann. Man erhielt so ganze Familien von Stoffen, deren relative Konfiguration zum Glycerinaldehyd bekannt war⁵.

Wenn man von diesen Strukturen, deren asymmetrische C-Atome alle sekundär sind, zu solchen mit tertiären und quartären asymmetrischen C-Atomen übergehen will, ergeben sich neue Schwierigkeiten. Hier fehlen nämlich im allgemeinen die chemischen Reaktionen, die einen sterisch übersichtlichen Übergang zu den sekundären asymmetrischen C-Atomen gestatten. An dieser Stelle können komplizierter gebaute, cyclische Verbindungen mit mehreren asymmetrischen C-Atomen weiterhelfen. In vielen solchen Stoffen, z.B. Terpenen, Steroiden, Zuckern, Inositen, ist nämlich die Konfiguration der verschiedenen asymmetrischen C-Atome relativ zueinander schon lange bekannt. Dies hängt damit zusammen, daß durch den Ring die Substituenten am asymmetrischen Ring-C-Atom ziemlich starr in einer Lage festgehalten werden, so daß man, um die Konfigurationen an diesen C-Atomen relativ zueinander zu erkennen, nur noch Abstandsbestimmungen der Substituenten durchführen muß. Wenn nun, wie es sich häufig findet, einzelne der so verknüpften Asymmetriezentren sekundär, andere tertiär oder quartär sind, so hat man nur noch durch geeignete Abbaumethoden die verschiedenen asymmetrischen C-Atome mit daranhängenden Gruppen intakt herauszu-

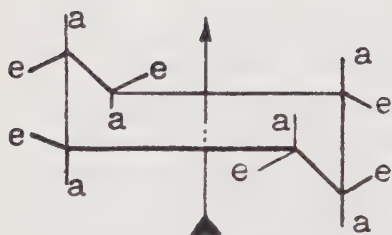
schälen und in bekannte offenkettige Stoffe umzuwandeln, um eine eindeutige Verknüpfung der Konfigurationen zu erreichen.

Bei der großen Gruppe der natürlichen Steroide waren z.B. zahlreiche Strukturformeln mit der räumlichen Lage der Ringsubstituenten relativ zueinander wohl ergründet. Man wußte jedoch nicht, ob die willkürlich gewählten üblichen Formeln oder ihre Spiegelbilder zutreffen. In neuester Zeit gelang nun *O. Jeger*⁶ durch direkte Umwandlungen eine eindeutige konfigurative Verknüpfung der Steroide mit dem (+)-Glycerinaldehyd. Dabei ergab sich, daß die gebräuchlichen Projektionsformeln der Steroide in jeder Beziehung korrekt sind und deren absolute Konfigurationen wiedergeben. Zur gleichen Schlußfolgerung führten bereits früher die Ergebnisse der von *V. Prelog* entwickelten asymmetrischen Synthese⁷ und die theoretischen Betrachtungen von *J. A. Mills*⁸. Auch Morphin⁹ und Yohimbin¹⁰ haben sich jüngst an das System des Glycerinaldehyds anschließen lassen, d.h. auch ihre absoluten Konfigurationen sind mit einiger Sicherheit bekannt.

Ein neues Hilfsmittel, das gestattet, die Lage von Substituenten, an gesättigten Sechseringen zu beurteilen, ist in der sogenannten Konformations- oder Konstellationsanalyse entstanden („Konformation“ bzw. „Konstellation“ bedeutet eine spezielle Anordnung der Atome eines Moleküls in den Fällen, in denen mehr als eine Anordnung möglich ist¹¹).

Bekanntlich lassen sich für das Cyclohexan-Modell eine sessel- und eine wannenförmige Konformation spannungsfrei realisieren, und man glaubte früher, daß die beiden in gleichen Mengen nebeneinander im Gemisch vorkommen und sich leicht ineinander umwandeln. Seit den Messungen von *Hassel*¹² und *Pitzer*^{13 14} (Elektronenbeugungsspektren, Raman- und IR.-Spektren, thermodynamische Messungen) weiß man jedoch, daß die Sesselform erheblich stabiler ist als die Wannenform, und zwar deswegen, weil die H-Atome oder sonstigen Substituenten sich in dieser Konformation am wenigsten behindern. Normalerweise darf man also die Sesselform erwarten, während die Wannenform nur ausnahmsweise auftritt.

Bei der Sesselform des Cyclohexanringes lassen sich zwei Arten von C-H-Bindungen unterscheiden.



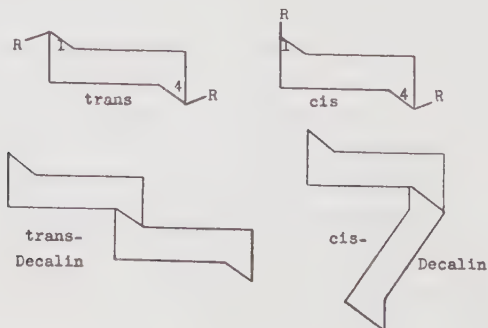
Die 6 Bindungen, die ungefähr parallel zur Symmetrieaxe verlaufen, nennt man axial (a), früher auch polar, diejenigen senkrecht dazu äquatorial (e). Beruht nun die Verschiedenheit zweier Isomere auf axialer bzw. äquatorialer Lage bestimmter

Substituenten, so besitzen sie verschiedene Konformation.

Die äquatoriale Lage eines Substituenten ist thermodynamisch stabiler als die axiale, weil in einer solchen Lage der Substituent weniger behindert wird. Wenn nur ein Substituent (außer H-Atomen) am Ring steht, so wird der Ring diejenige Konformation einnehmen, in der der Substituent äquatorial liegt^{12 13}.



Bei mehr als einem Substituenten können unter Umständen nicht alle gleichzeitig äquatorial liegen; dies hängt von ihrer Stellung relativ zueinander (cis oder trans) ab. Bei zwei 1,4-ständigen Substituenten z.B. können beide äquatorial liegen, wenn sie trans-ständig sind. Bei cis-Stellung kann jeweils nur einer äquatorial gebunden sein, der andere muß axial werden.



Da also bei cis-Anordnung ein Substituent axial liegt, muß diese im ganzen weniger stabil sein als die zweifache äquatoriale trans-Anordnung. Das gleiche gilt für ortho-disubstituierte Sechseringe. Sind zwei Sechseringe annelliert, wie im Decalin, so kann man sie auch als sich wechselseitig in ortho-Stellung substituierend betrachten, also das gleiche Prinzip anwenden. Damit erklärt sich die bekannte Tatsache, daß trans-Decalin stabiler ist als cis-Decalin^{12 14 15}.

Nicht nur die Stabilität, sondern auch die Reaktionsfähigkeit von Substituenten an Ringverbindungen kann man durch das neue Prinzip deuten^{14 18}. Modellen läßt sich leicht entnehmen, daß axiale Substituenten viel stärker durch den Ring gehindert werden als die herausragenden äquatorialen Gruppen.

Reaktionen an diesen Gruppen, z.B. Veresterungen und Verseifungen an Hydroxyl- und Carboxylgruppen, gehen daher leichter vor sich, wenn diese äquatorial liegen^{16 17}. Eine weitere Folge dieser Tatsache ist das Bestreben der axialen Substituenten, äquatoriale Lage einzunehmen. Da diese Epimerisierungstendenz besonders in alkalischem Milieu herrscht, entsteht z.B. bei der Keton-Reduktion mit Natrium und Alkohol nur der Alkohol mit äquatorialer Hydroxylgruppe. Umgekehrt bildet sich bei der katalytischen Hydrierung eines Ketons vor allem der epimere Alkohol mit axialgebundener OH-Gruppe.

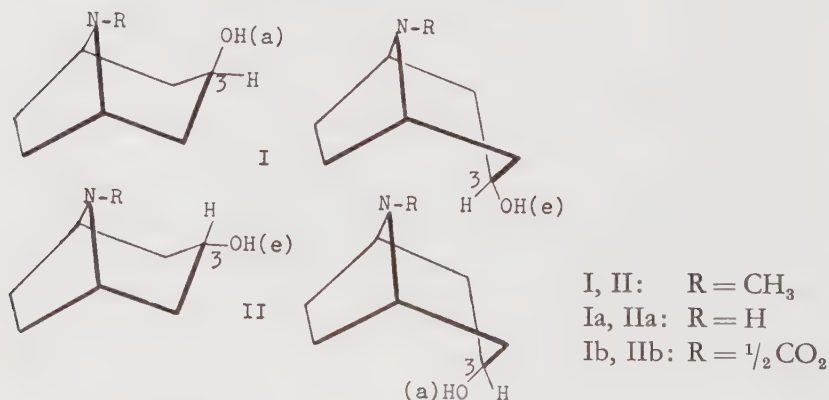
Mit Hilfe der Konformationsanalyse, die zuerst von *Barton*¹⁸ angewendet wurde, läßt sich, wie am Beispiel einiger Alkaloide anschließend gezeigt wird, ein sehr großes Tatsachenmaterial von stereospezifischen Reaktionen in überzeugender Weise deuten.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. TROPAN-ALKALOIDE

1. Tropin

Tropin und ψ -Tropin sind schon lange als C_3 -Epimere bekannt¹⁹, bei denen jedoch die relativen Konfigurationen des Ring-Stickstoffs und der C_3 -Hydroxylgruppe nicht feststanden.



Seit Ende 1951 sind verschiedene Veröffentlichungen erschienen über die Konfigurationszuordnung im Falle dieser beiden cis-trans isomeren Tropanole (I, II). Neben einigen weniger überzeugenden Arbeiten, die dem ψ -Tropin die Konfiguration des N,O-trans-Tropanols (II) zuschreiben, finden sich mehrere eingehender begründete, die für ψ -Tropin die N,O-cis-Konfiguration (I) ermitteln. Die hierfür angegebenen Gründe lassen sich wie folgt gruppieren:

a) Stereospezifische $O \rightleftharpoons N$ -Acylwanderungen²⁰, beobachtet an Nor- ψ -tropin-(Ia), nicht aber an Nortropin (IIa)-Derivaten.

b) Interpretation physikalisch-chemischer Messungen²¹ (Dipolmomente, IR.-Absorptionsspektren, Molekularrefraktionen, pK-Werte).

c) Bevorzugte Bildung von ψ -Tropin (I) bei der Reduktion des Tropan-3-ons mit Natrium und Alkohol²².

d) Brückenschlag vom Stickstoff zum Sauerstoff an der Wannenform des N,O-cis-Nortropanols²⁵ (Ia).

Diese 4 Punkte sollen nun im folgenden eingehender behandelt werden.

Zu a): Acylgruppen wandern bekanntlich vom Stickstoff zum Sauerstoff bei Säurekatalyse und umgekehrt in Gegenwart von Basen. Die Behandlung von N-Acyl-nor- ψ -tropin mit Salzsäure liefert in guter Ausbeute O-Acyl-nor- ψ -tropin-hydrochlorid, das mittels Alkali momentan wieder zum N-Acyl-derivat umgelagert wird.

In scharfem Gegensatz hierzu verhalten sich die N-Acyl-nortropin-Verbindungen unter analogen Bedingungen gegenüber Umlagerungsträge.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit der bekannten Stabilität der natürlich vorkommenden Nortropinesterbasen, z.B. Poroidin²³, sowie mit der Tatsache, daß Nor- ψ -tropinbasen bis anhin in der Natur nicht aufgefunden wurden.

Daß die Acylwanderungen der ψ -Verbindungen intramolekularer Natur sind, ergibt sich auf Grund der Beobachtung, daß die $N \rightarrow O$ -Acylwanderung ebensogut in Gegenwart von Alkohol auftritt und daß die $O \rightarrow N$ -Umlagerung durch die Zugabe von Diaethylamin nicht verhindert wird. Ferner ließ sich auch eindeutig bestätigen, daß die Wanderungen unter Beibehaltung der Konfiguration verlaufen. Außer dem qualitativen Unterschied im Verhalten der epimeren Acylderivate im Falle der $O \rightleftharpoons N$ -Acylwanderungen ließen sich große Unterschiede in der Geschwindigkeit der thermischen Umlagerung an Hand der Acetylderivate feststellen. So konnte N-Acetyl-nor- ψ -tropin-hydrochlorid bei seinem Schmelzpunkt quantitativ zur O-Verbindung isomerisiert werden, während sich N-Acetyl-nortropin-hydrochlorid nur zu 1—2% umwandelte.

Alle diese Tatsachen ergeben übereinstimmend für Nor- ψ -tropin

und seine Derivate N,O-cis-Konfiguration und für Nortropin und seine Derivate N,O-trans-Konfiguration.

Zu b): Die gemessenen Dipolmomente lassen im Falle des ψ -Tropins auf N,O-cis-Stellung schließen. Aus dem Vergleich mit den für verschiedene Ringformen berechneten Werten erkennt man, daß der Piperidin-Ring vorwiegend in der Wannenform vorliegt.

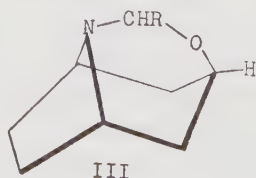
Die IR.-Absorptionsspektren weisen auf eine verstärkte Anwesenheit von H-Brücken hin. In der Tat läßt sich an Hand von Modellen leicht erkennen, daß nur bei der N,O-cis-Konfiguration mit der Piperidin-Wannenform auch intramolekulare H-Brücken möglich sind, während bei den drei übrigen Konfigurationen nur intermolekulare H-Brücken auftreten können.

Die gemessenen Dichten und Brechungsindices lieferten die Werte der Molekularrefraktion. Für Tropin wurde ein etwas höherer Wert gefunden als für ψ -Tropin, was wiederum auf die intramolekulare H-Brücke in letzterem zurückzuführen ist und damit eine weitere Bestätigung der N,O-cis-Konfiguration bildet.

Schließlich regten Modellstudien zur Vermutung an, daß im Falle der N,O-cis-Konfiguration bei der Titration in wäßriger Lösung größere pK-Werte und kleinere pH-Wechsel gemessen werden. Die geschätzten Halbneutralisations-pH-Werte ergaben für ψ -Tropin größere Werte, was erneut auf eine intramolekulare H-Brücke und somit auf N,O-cis-Konfiguration hindeutet.

Zu c): Unter der Voraussetzung der Zulässigkeit von *Bartons* Konformationsanalyse sollte die Reduktion des Tropan-3-ons mit Natrium und Alkohol eine äquatoriale Hydroxylgruppe liefern. Da sich nun bei dieser Reaktion ψ -Tropin bildet, ergibt sich für letzteres gemäß der Sesselform des Piperidinrings N,O-cis-Konfiguration.

Zu d): Nor- ψ -tropincarbamat (Ib) ließ sich mit p-Nitrobenzaldehyd zum gut kristallisierten, racemischen p-Nitrophenyl-tetrahydrom-oxazin (III) kondensieren.



Die analoge mit Nortropincarbamat (IIb) durchgeführte Kondensation verlief erfolglos. Somit dürfte die N,O-cis-Konfiguration für ψ -Tropin mit großer Sicherheit bewiesen sein.

Mit *Fodor*²⁰ können wir, in Analogie zur Nomenklatur der Steroide und Triterpene, Tropin als Tropan-3 α -ol (II) und ψ -Tropin als Tropan-3 β -ol (I) bezeichnen, wobei die Stickstoffbrücke als Bezugsgruppe gilt.

Schließlich soll noch kurz von der Konformation des Piperidin-Ringes die Rede sein. Die zunächst nur aus Analogie zu den Cyclohexanverbindungen angenommene Sesselform lässt sich wie folgt bestätigen:

1. durch die bevorzugte Bildung von ψ -Tropin bei der Keton-Reduktion mit Natrium und Alkohol (äquatoriale Hydroxylgruppe);
2. durch die irreversible Umwandlung von Tropin zu ψ -Tropin mittels Natriumamylat²⁴ (äquatoriale Hydroxylgruppe);
3. durch die Messung der Verseifungsgeschwindigkeit der epimeren Ester (Benzoyltropin wird langsamer hydrolysiert als Benzoyl- ψ -tropin²⁶). Hieraus kann wie bei 1. und 2. geschlossen werden, daß der Piperidin-Ring vorwiegend in der Sesselform vorliegt, da bekanntlich von axialen Hydroxylgruppen sich ableitende Ester langsamer hydrolysiert werden als deren Epimere mit äquatorialen Hydroxylgruppen.

Für die Annahme der Wannenform bestehen folgende Stützen:

1. Die N $\rightleftharpoons$ O-Acylwanderung der ψ -Tropinderivate.
2. Das Aldehyd-Kondensationsprodukt (III).
3. Die intramolekulare H-Brücke im ψ -Tropin.
4. Dipolmessungen.

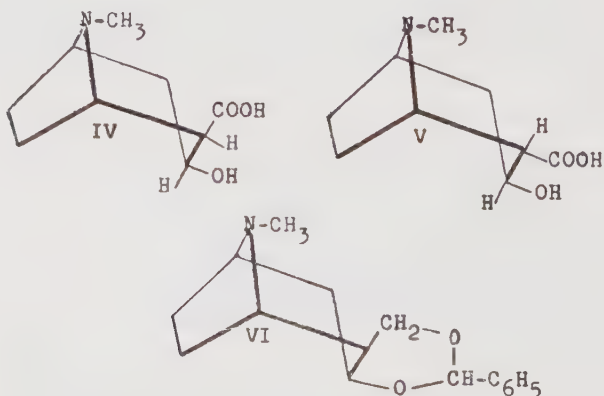
Wenn man auf Grund dieser Tatsachen auch annehmen darf, daß die Sesselform des Piperidin-Ringes bei gewöhnlicher Temperatur die thermodynamisch stabilere Form darstellt, so scheint es doch wahrscheinlich, daß die Energiedifferenz zwischen ihr und der Wannenform so klein ist, daß Umwandlung stattfinden kann.

2. Ecgonin, Anhydroecgonin

Ecgonin sowie Benzoyl-ecgoninmethylester (Cocain) lassen sich durch Behandlung mit Alkali bei erhöhter Temperatur zu ψ -Ecgonin bzw. ψ -Cocain epimerisieren. Die analoge Epimerisierung findet noch leichter statt beim Quaternisieren von Ecgoninmethylester mit Methyljodid²⁷.

Diese Tatsachen finden ihre zwangsläufige Deutung, wenn man die Labilität des zur Carboxylgruppe α -ständigen H-Atoms (an C_2) in Betracht zieht, die bei den quaternären Basen entsprechend verstärkt ist^{28 29}.

Bei Ecgonin (IV) und ψ -Ecgonin (V) handelt es sich also eher um C_2 -Epimere als, wie ursprünglich angenommen, um C_3 -Epimere^{30 31}. Diese letzte Behauptung basierte auf der Beobachtung der N $\rightarrow$ O-Acylwanderung im Falle der N-Acyl-nor- ψ -ecgoninester, die bei den Norecgoninderivaten ausblieb. Nachdem sich aber eindeutig feststellen ließ²⁷, daß O-Benzoylnorecgonin mit verdünntem Alkali O $\rightarrow$ N-Acylwanderung erfährt, konnte sich jene Auffassung nicht länger halten.



Bei der Behandlung mit heißer Salzsäure oder Chloralhydrat spaltet Ecgonin zum Unterschied von ψ -Ecgonin unter Bildung von Anhydroecgonin leicht Wasser ab^{30 32}. Diese Reaktion entspricht einer

ionischen Trans-Elimination, da im Ecgonin, wie wir anschließend sehen werden, die C₂-COOH-Gruppe und die C₃-OH-Gruppe cis orientiert sind.

Zum Beweis der cis-Stellung der funktionellen Gruppen im Ecgonin wurden die beiden C₂-Epimere in die entsprechenden 2-Benzamidotropan-3-ole umgewandelt^{30 31}. Die Feststellung der relativen Konfiguration der 2-Aminogruppe und der 3-OH-Gruppe in diesen Verbindungen ermöglichte die Konfigurationsermittlung der C₂-COOH-Gruppe in den beiden Ecgoninen, da beim Curtius-Abbau die ursprüngliche Konfiguration erhalten bleibt. Hierbei ließ sich nur beim Ecgoninderivat N→O-Acylwanderung beobachten, während diese beim epimeren Produkt ausblieb, womit die cis-Stellung der Carboxyl- und OH-Gruppen im Ecgonin erneut bestätigt ist.

Ferner ergibt Ecgoninol, erhalten durch Reduktion von Cocain mit LiAlH₄, bei Einwirkung von Benzolsulfonsäure ein gut definiertes, wenn auch empfindliches, cyclisches Benzylidenacetal (VI), dessen Bildung aus ψ-Ecgoninol, hergestellt durch Reduktion von ψ-Ecgoninmethylester mit LiAlH₄, nicht stattfindet, was die obigen Befunde wiederum unterstützt³⁰.

Wir können deshalb folgende Bezeichnungen einführen:

Ecgonin (IV)	=	2β-Carboxytropan-3β-ol,
ψ-Ecgonin (V)	=	2α-Carboxytropan-3β-ol,
Cocain	=	2β-Carbomethoxy-3β-benzoyloxytropan,
ψ-Cocain	=	2α-Carbomethoxy-3β-benzoyloxytropan.

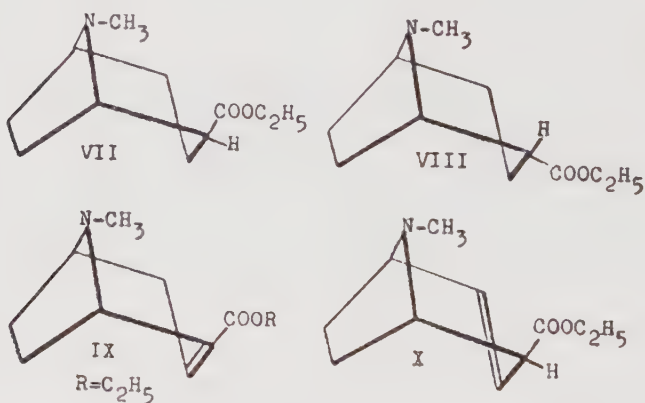
Auch bei diesen Alkaloiden dürfte der Piperidinring vorwiegend in der Sesselform vorliegen.

Im folgenden soll die Struktur von Anhydroecgonin (IX, R = H) noch näher erläutert werden³².

Bei der katalytischen Hydrierung von Anhydroecgoninaethylester resultieren zwei epimere Hydroecgonidinaethylester (VII, VIII).

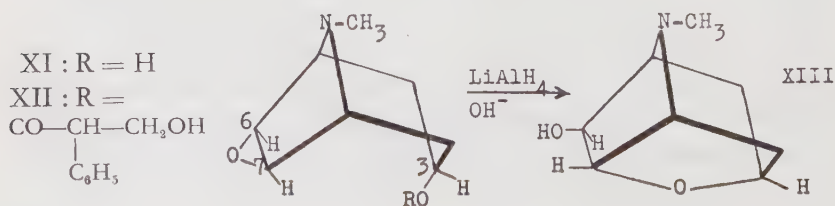
Wie wir gesehen haben, wird Anhydroecgonin durch Wasserabspaltung aus Ecgonin hergestellt, wobei immer nur eines der möglichen Isomeren erhalten wird. Diese Tatsache findet ihre Ursache zweifellos in dem verbrückten Ringsystem. Wenn auch keine Möglichkeit besteht, a priori zu entscheiden, ob die Doppelbindung in Anhydroecgoninaethylester in der αβ (IX)- oder βγ (X)-Stellung vor-

liegt, so scheint die letztere Variante doch unwahrscheinlich, da man in diesem Falle bei der Hydrierung kaum mehr als ein Produkt erhalten würde. Hieraus darf geschlossen werden, daß die Doppelbindung $\alpha\beta$ -Stellung besitzt, was sich dann auch durch die IR.-Absorptionsspektren der Aethylester von Anhydroecgonin und Hydroecgonidin bestätigen ließ, die typisch auf einen konjugierten Ester verweisen und die Möglichkeit einer unkonjugierten, endocyclischen Äthylenbindung ausschließen.



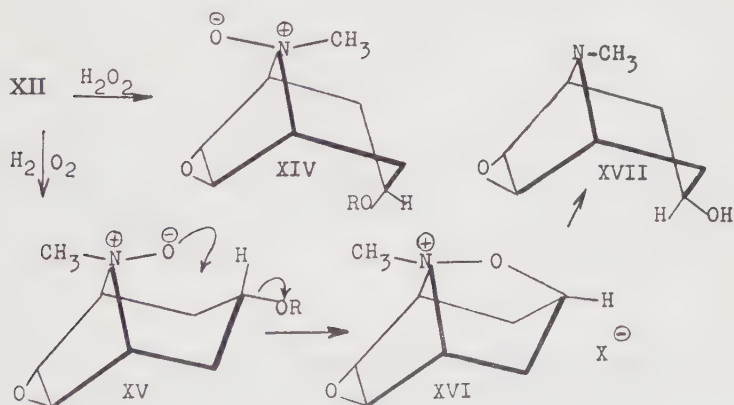
3. Scopolamin, Valeroidin

Den Schlüssel zur Aufklärung der Stereochemie des Scopolamins liefert dessen Hydrolyseprodukt, das Scopolin. Durch saure bzw. alkalische Hydrolyse lassen sich Scopolamin (Scopintropasäureester) (XII) und Scopin (XI) leicht in Scopolin (XIII) umwandeln³³.



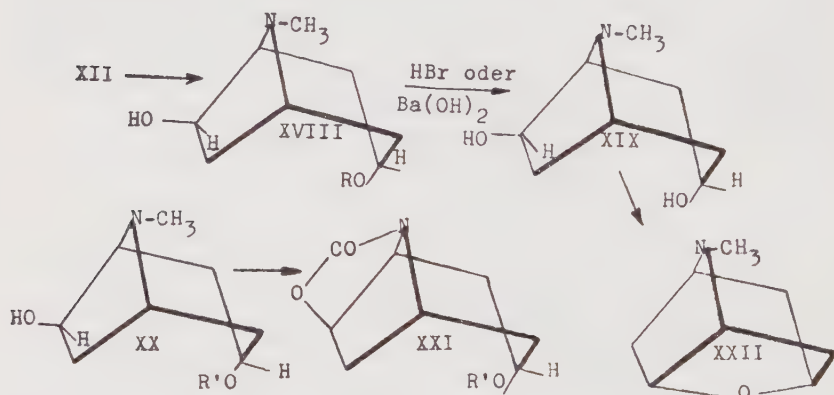
Die hierbei auftretende Sprengung des Epoxyd-Ringes kann nur durch den nukleophilen Angriff des C₃-Sauerstoffs von hinten erfolgen. Eine derartige Reaktion ist ihrerseits nur dann möglich, wenn die C₃-Hydroxylgruppe trans (α) und der C_{6,7}-Epoxyd-Ring cis (β) bezüglich der Stickstoffbrücke orientiert sind³¹. (Die Struktur von Scopolamin folgt sich natürlich ohne weiteres aus derjenigen von Scopin, da eine milde Esterverseifung die Konfiguration der alkoholischen Komponente nicht verändert.)

Ein bestätigender Beweis für obigen Befund liegt in der Reaktion von Scopolamin mit H₂O₂ vor³⁴. Normalerweise sollten sich hierbei zwei epimere N-Oxyde bilden. Man erhält jedoch als Hauptprodukt Scopolamin-N-oxyd (XIV) sowie, in kleiner Menge, Scopiniumtropat (isoliert als quaternäres Bromid) (XVI)^{35 42}.



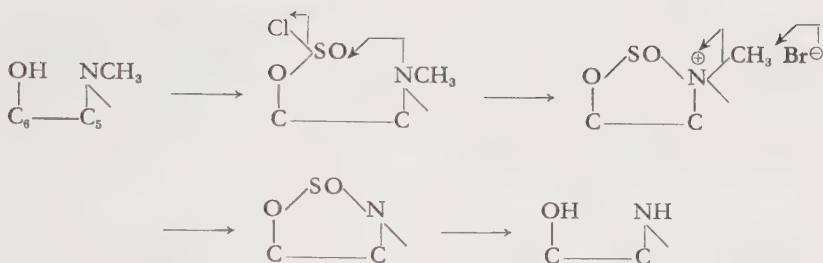
Bei der Reduktion von Scopiniumbromid entsteht ψ -Scopin (XVII), welches eine äquatoriale OH-Gruppe besitzen muß, da sich das Produkt gegenüber Natriumamylat als stabil erweist. Die Cyclisierung des intermediären Aminoxyds (XV) erfolgt analog der Reaktion von Trimethylaminoxid mit Methyljodid unter Bildung von Trimethylmethoxyammoniumjodid³⁶. Da hierbei notgedrungen auch Inversion stattfindet, wird es leicht verständlich, daß das Reduktionsprodukt epimer zu Scopin ist. Wie vorausszusehen war, verhält sich ψ -Scopin, im Gegensatz zu Scopin, gegenüber Säure weitgehend stabil, indem es sich nur unter drastischen Bedingungen in Scopolin umwandeln läßt³⁵.

Den Beweis für die Stereochemie der Epoxydgruppe ergibt die Beziehung des Scopolamins zum Valeroidin, dem Isovaleriansäure-ester des 3,6-Dioxytropans. Scopolamin läßt sich nämlich durch katalytische Hydrogenolyse mit Raney-Nickel über (XVIII) in 3,6-Dioxytropan (XIX) überführen³⁷. Dieses in racemischer Form entstandene Produkt erwies sich identisch mit dem durch Robinson-Synthese erhaltenen³⁸, und das aus der Spaltung resultierende (—)-Isomer entsprach der Alkaminkomponente des Valeroidins³⁹.



Aus der Bildung eines cyclischen Urethans (XXI) bei der Oxydation von Valeroidin (XX) mit Kaliumpermanganat⁴⁰ folgt, daß die C₆-OH-Gruppe im Valeroidin bezüglich der Stickstoffbrücke cis (β) steht, was in der ungewöhnlichen Reaktion von Valeroidin mit Thionylchlorid seine Bestätigung findet. Kocht man Valeroidinhydrobromid mit Thionylchlorid und behandelt anschließend mit Säure, so entsteht Norvaleroidin. Jede vernünftige Interpretation erfordert hierbei die Beteiligung der C₆-OH-Gruppe, was deren cis-Konfiguration in bezug zur N-Brücke bedingt³⁵.

Das sich aus der Reaktion von 3,6-Dioxytropan mit POCl₃ ergebende „Tropanoxyd“ (XXII) beweist⁴¹, daß sich die beiden OH-Gruppen an gegenüberliegenden Stellen des Cycloheptanringes befinden.



Wir erhalten somit für die beiden Alkaloide folgende Benennungen:
 Scopolamin (XII) = 3-Tropasäureester des 6,7β-Epoxy-3α-oxytropans

Valeroidin (XX) = 3-Isovaleriansäureester des 3α, 6β-dioxytropans. (Die 3-Stellung des Isovaleriansäure-
 restes bedarf noch des absoluten Beweises, doch dürfte sie mit größter Wahrscheinlichkeit zutreffen.)

Was die Form des Piperidinringes anbetrifft, so gilt dasselbe wie das beim Tropin Gesagte. Auch hier erweist sich die Sesselform allgemein als stabiler, wie aus der raschen Umwandlung des Scopins in das Tetrahydrofuran-derivat, Scopolin, eindeutig hervorgeht.

4. Teloidin

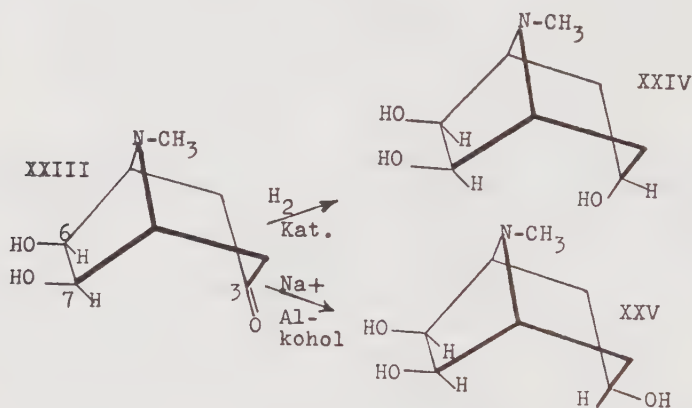
Bei der katalytischen Reduktion des synthetischen Teloidinons (XXIII) entsteht vorwiegend Teloidin (XXIV), während sich das bezüglich C₃ stereoisomere ψ-Teloidin (XXV) bei der Reduktion des Teloidinons mit Natrium und Alkohol bildet^{78 79}.

Daraus folgt in Analogie zum Tropin, daß im Teloidin die Oxygruppe an C₃ axial und im ψ-Teloidin äquatorial gebunden ist.

Die beiden Oxygruppen an C₆ und C₇ liegen cis zueinander, weil das synthetische Teloidinon aus Mesoweinsäuredialdehyd hergestellt wurde^{78 79}.

Die Frage, ob diese beiden Gruppen zur N-Brücke cis- oder trans-Stellung aufweisen, ließ sich einerseits durch den erfolgreichen Brückenschlag zwischen einer Oxygruppe und dem Stickstoff bei der Kondensation mit Jodessigester (unter Bildung eines quaternären

Lactonsalzes) zugunsten der cis-Anordnung beantworten⁸⁰. Andererseits entstand bei der Synthese des Teloidinons aus Mesoweinsäuredialdehyd sowie des 6,7-Dimethoxytropinons aus Mesoweinsäuredialdehyd-dimethylaether jeweils nur eine Verbindung, obwohl theoretisch zwei Isomere möglich sind⁸¹.



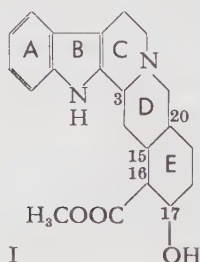
Der Grund für den stereospezifischen Verlauf dieser Reaktionen ist offensichtlich in einer bevorzugten Konformation zu suchen. Modellstudien zeigen, daß die cis-Anordnung der beiden Oxygruppen bezüglich der N-Brücke sterisch sehr begünstigt ist, womit eine weitere Stütze für die obige Teloidinkonformation vorliegt.

Diese Tatsachen führen zu folgenden Benennungen:

Teloidin (XXIV) = 6,7 β -Dioxytropan-3 α -ol,

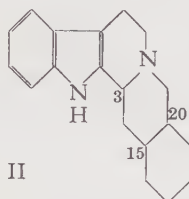
ψ -Teloidin (XXV) = 6,7 β -Dioxytropan-3 β -ol.

B. YOHIMBIN-ALKALOIDE



Das Gerüst des Yohimbins (I) umfaßt 5 asymmetrische C-Atome (3, 15, 16, 17, 20), die somit 32 Stereoisomere (bzw. 16 Diastereoisomere) ermöglichen. Von diesen sind bis anhin bekannt: Yohimbin, Corynanthin, ψ -Yohimbin, β -Yohimbin, Alloydohimbin und α -Yohimbin, die alle in der Natur gefunden wurden, sowie das künstlich hergestellte ϵ -Yohimbin.

Bei der Oppenauer-Oxydation liefert Yohimbin unter gleichzeitiger Hydrolyse und Decarboxylierung Yohimbon⁴⁶, dessen Reduktion nach Wolff-Kishner Yohimban (II) ergibt⁵⁴.



Von den 5 asymmetrischen C-Atomen des Yohimbins verbleiben im Yohimban noch deren 3 (3, 15, 20). Es existieren also 8 Stereoisomere (bzw. 4 Diastereoisomere) des Yohimbans.

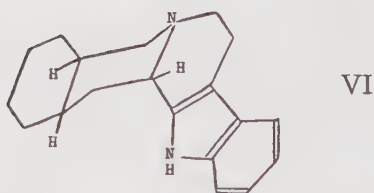
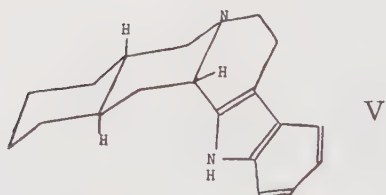
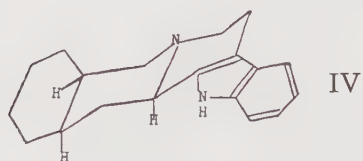
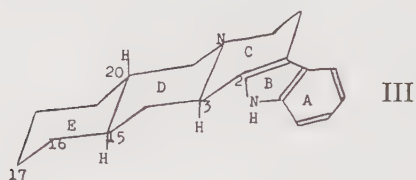
Jedem der 4 Diastereoisomeren (III, IV, V, VI) entsprechen wiederum 4 verschiedene Anordnungen der beiden funktionellen Gruppen an C₁₆ und C₁₇ (a,a; a,e; e,e; e,a). Diese 16 Möglichkeiten ergeben die 16 Diastereoisomere des Yohimbins.

In den Konformationen III und IV ist der Indolteil mit dem Isochinolinteil durch eine äquatoriale C₂-C₃-Bindung verknüpft; in V und VI ist diese axial. Daraus folgt, daß III und IV in bezug auf C₃ stabiler sind als V und VI.

Zwischen den Ringen D und E, die übrigens durchwegs Sesselform aufweisen, besteht in den Gerüsten III und V trans-Verbindung, in den Gerüsten IV und VI cis-Verbindung. Da die trans-Verknüpfung bekanntlich stabiler ist (vgl. Decalin) und eine Epimerisierung des Yohimbangerüstes wegen der besonders labilen Lage des zum Indolteil α -ständigen H-Atoms am leichtesten an C₃ stattfindet, läßt sich folgende Stabilitätsreihenfolge aufstellen: III > IV > V > VI. — Nach Johnson^{51 52} kann man die Ringe C, D und E der Konformation III mit dem stabilsten, diejenigen der Konformation IV mit dem zweitstabilsten Perhydroanthracen vergleichen.

Die 4 Diastereoisomere des Yohimbans

(nach eigenen Modellen und in absoluter Konfiguration)



Die Stellungen der H-Atome an den asymmetrischen Zentren sind die folgenden:

III: 3α , 15α , 20β

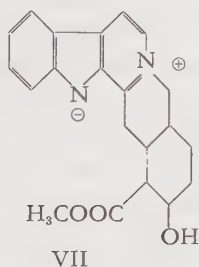
IV: 3α , 15α , 20α

V: 3β , 15α , 20β

VI: 3β , 15α , 20α

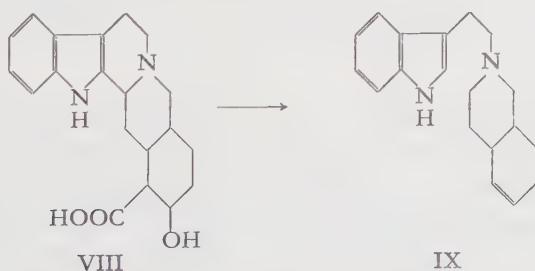
1. Yohimbin

Bei der Dehydrierung des Yohimbins mit Bleitetraacetat entsteht Tetradehydroyohimbin (VII)^{55 56}. Da sich letzteres durch katalytische Hydrierung wieder in Yohimbin überführen läßt, handelt es sich hier um eine reversible Reaktion.



Somit wird sich wahrscheinlich bei der Hydrierung das bezüglich C₃ stabilere Gerüst bilden, woraus folgt, daß für Yohimbin nur die Anordnungen III und IV in Frage kommen.

Bei der Destillation der Yohimbinsäure (VIII) (erhalten durch Hydrolyse aus Yohimbin) mit Thalliumcarbonat wird ein Indol (IX) mit freier α -Stellung erhalten („Chanodesoxyyohimbol“), dessen Hydrierung mit anschließendem Hofmann-Abbau zu (+)-N-Methyl-trans-decahydroisochinolin führt⁴³.



Hiermit ist bewiesen, daß die Ringe D und E im Yohimbin trans verbunden sind, was die Konformation IV ausschließt. Also entspricht das Yohimbin dem Yohimbangerüst III.

Wenn man von der Möglichkeit einer Inversion, z.B. infolge Wanderung der Doppelbindung in exocyclische Stellung, während dieses Abbaues absieht, so lassen sich die Konfigurationen der Substituenten am Ring E ohne weiteres ableiten.

Yohimbin wird sowohl durch saure wie auch alkalische Hydrolyse in Yohimbinsäure übergeführt, woraus folgt, daß Yohimbin und Yohimbinsäure wahrscheinlich äquatoriale C_{16} -Gruppen aufweisen.

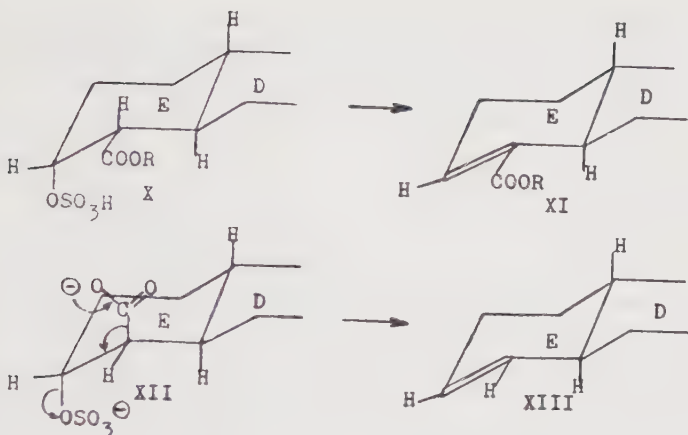
Decarboxyliert man Yohimbinsäure, so erhält man Yohimbol, welches sich zu Yohimbon oxydieren läßt. Letzteres entsteht auch direkt durch Oppenauer-Oxydation aus Yohimbin. Die Reduktion nach Meerwein-Ponndorf liefert Yohimbol und Epiyohimbol, wobei die Ausbeute an letzterem mit längerer Reaktionsdauer wächst⁴⁶. Hierbei lagert sich der Wasserstoff in äquatorialer Stellung an, da diese bekanntlich am wenigsten gehindert ist, womit sich für die OH-Gruppe zunächst eine axiale Lage (Yohimbol) ergibt. Später findet dann die durch das alkalische Milieu bedingte Epimerisierung in die stabilere äquatoriale Lage statt (Epiyohimbol)³⁵.

Yohimbin besitzt also an C_{16} einen äquatorialen und an C_{17} einen axialen Substituenten.

2. Corynanthin

Corynanthin ergibt bei saurer Hydrolyse Corynanthinsäure, bei alkalischer Hydrolyse Yohimbinsäure^{44 45}. Die letztere Reaktion entspricht einer durch Alkali katalysierten Epimerisierung, wobei sich die C_{16} -Gruppe mit dem Einnehmen der äquatorialen Lage stabilisiert. Somit handelt es sich bei Corynanthin mit seinen zwei axialen Gruppen um ein C_{16} -Epimer des Yohimbins.

Ein bestätigender Beweis für die C_{16} -Konfiguration im Yohimbin und Corynanthin wird erbracht durch das verschiedene Verhalten der schwefelsauren Ester von Yohimbin und Yohimbinsäure einerseits und derjenigen von Corynanthin und Corynanthinsäure andererseits gegenüber verdünntem Alkali. Während in der Yohimbinreihe (X) Dehydratisierung zum Apoyohimbin (XI) erfolgt⁴⁷, wird in der Corynanthinreihe (XII) die Dehydratisierung von einer Decarboxylierung begleitet unter Bildung von Apocorynanthol (XIII)⁴⁵, dessen katalytische Hydrierung zu Yohimban führt.



Bekanntlich werden heterolytische Eliminationsreaktionen an hydroaromatischen Verbindungen durch die axial,axial-Stellung der beteiligten Substituenten begünstigt^{13 18 48}. Man darf deshalb annehmen, daß diese Stellung im Corynanthin von der Carbomethoxy- und der OH-Gruppe, im Yohimbin vom C₁₆-H-Atom und der OH-Gruppe eingenommen wird.

Die unterschiedlichen Verseifungsgeschwindigkeiten des Yohimbins und des Corynanthins stehen ebenfalls in bester Übereinstimmung mit den für C₁₆ ermittelten Konfigurationen. Wie vorausszusehen ist, läßt sich die äquatoriale Estergruppe (Yohimbin) schneller verseifen als die sterisch mehr gehinderte Estergruppe in axialer Stellung (Corynanthin)⁴⁹.

3. ψ -Yohimbin

Bei der Dehydrierung des ψ -Yohimbins entsteht wie beim Yohimbin Tetradehydroyohimbin, welches bekanntlich bei der katalytischen Hydrierung Yohimbin zurückbildet⁴⁹. Somit kann der Unterschied zwischen ψ -Yohimbin und Yohimbin nur in der verschiedenen Konfiguration an C₃ bestehen, woraus folgt, daß ψ -Yohimbin dem Yohimbangerüst V entspricht, und seine funktionellen Gruppen eine dem Yohimbin analoge Stellung aufweisen.

In Übereinstimmung hiermit liefert das durch Oppenauer-Oxydation aus ψ -Yohimbin entstandene ψ -Yohimbon bei der Reduktion nach Wolff-Kishner dasselbe Yohimban, das sich auch bei der Reduktion des Yohimbons ergibt⁵⁷.

4. β -Yohimbin

Die Oppenauer-Oxydation des β -Yohimbins führt zu Yohimbon, welches identisch ist mit dem bei der gleichen Reaktion mit Yohimbin erhaltenen Keton⁵⁰. Also kommt für β -Yohimbin nur Gerüst III in Frage. Zwei der vier möglichen Stereoisomeren der Konformation III haben wir bereits im Yohimbin und Corynanthin kennengelernt. Da es sich bei diesen um C_{16} -Epimere handelt, so muß das β -Yohimbin einen im Vergleich zum Yohimbin bezüglich C_{17} epimeren Substituenten tragen und somit eine äquatoriale OH-Gruppe aufweisen.

Sowohl bei der sauren wie auch bei der alkalischen Verseifung entsteht β -Yohimbinsäure, woraus sich mit großer Wahrscheinlichkeit die äquatoriale Lage der Carbomethoxygruppe im β -Yohimbin ergibt. Einen Beweis für diesen Befund liefert die starke Ähnlichkeit der Dissoziationskonstanten der Yohimbinsäure und der β -Yohimbinsäure.

Die äquatoriale Lage der OH-Gruppe findet eine Stütze in der Tatsache, daß sich β -Yohimbin im Gegensatz zu Yohimbin mit Äther viel schwerer eluieren läßt⁵³.

5. Alloyohimbin und α -Yohimbin

Die Oppenauer-Oxydation führt in beiden Fällen zu demselben Keton, nämlich Alloyohimbon, bei dessen Reduktion nach Wolff-Kishner Alloyohimban entsteht⁵⁹. (Das natürliche (—)-Alloyohimban hat sich identisch erwiesen mit dem durch Racematspaltung erhaltenen⁶⁰.)

Das bei der Dehydrierung aus Alloyohimban resultierende Tetrahydroalloyohimban gibt bei der katalytischen Hydrierung wieder Alloyohimban zurück. Auf Grund dieser reversiblen Reaktion kom-

men für Alloyohimbin nur die Gerüste III und IV in Frage. Dies gilt auch für α -Yohimbin, da es bei der Oppenauer-Oxydation dasselbe Keton liefert. Die beiden Epimere unterscheiden sich somit nur in der Konfiguration an C₁₆ bzw. C₁₇.

Weil wir nun der Konformation III schon 3 Isomere (Yohimbin, Corynanthin und β -Yohimbin) zugeordnet haben, so können Alloyohimbin und α -Yohimbin nur Konformation IV besitzen.

Bei der Reduktion des Alloyohimbons nach Meerwein-Ponndorf bildet sich nur ein Alkohol, nämlich Alloyohimbol. Diese Tatsache versteht sich auf Grund des Gerüsts IV. Infolge der cis-Stellung der Ringe D und E bietet sich für einen an C₁₇ axial-stehenden Substituenten wenig Platz, womit die Existenz eines Isomeren mit axialer OH-Gruppe sehr fraglich erscheint. Auf jeden Fall wäre dieses Hydroxyl nicht acetylierbar; sowohl Allo- wie auch α -Yohimbin liefern jedoch ein O-Acetylderivat, wie sich an Hand der UV.-Spektren der monoacetylierten Basen beweisen läßt⁵⁸. Die beiden Yohimbin-Isomere besitzen also wahrscheinlich eine äquatorial-gebundene OH-Gruppe.

Die relativen Stellungen der Estergruppe an C₁₆ lassen sich vorläufig nicht bestimmen. Die Verseifungsgeschwindigkeiten der beiden Alkaloide sind praktisch identisch, was man auch bei der Modellbetrachtung erkennt, indem die Estergruppe zufolge der cis-Stellung der Ringe D und E in beiden Lagen ungefähr denselben Raum beansprucht. Auch die pK-Werte der beiden epimeren Säuren erlauben betreffs der Stellung des C₁₆-Substituenten keine Schlüsse zu ziehen, da die Entfernungen zwischen diesem und dem tertiären Stickstoff identisch sind.

6. ϵ -Yohimbin

Das künstlich hergestellte ϵ -Yohimbin⁴⁶ entspricht wahrscheinlich der 4. Möglichkeit des Gerüsts III und würde somit eine axial-gebundene Estergruppe und eine äquatorial-gebundene OH-Gruppe aufweisen.

7. Zusammenstellung

Auf Grund aller dieser Ableitungen ergibt sich schließlich für die Yohimbinalkaloide folgende Gruppeneinteilung:

a) *Gruppe des (—)-Yohimbans (III)*: Yohimbin, Corynanthin, β -Yohimbin, ε -Yohimbin?

b) *Gruppe des (—)-Alloyohimbans (IV)*: Alloyohimbin, α -Yohimbin.

c) *Gruppe des ψ -Yohimbans (V)*: ψ -Yohimbin.

Es ist nicht erstaunlich, daß das labilste Gerüst (VI) bis anhin nicht vertreten ist, und daß die beiden am häufigsten vorkommenden Yohimbinalkaloide, Yohimbin und Corynanthin der stabilsten Yohimbankonformation (III) entsprechen. Schon das ψ -Yohimbin wird, wie *P. Karrer* und *H. Salomon* festgestellt haben⁶¹, nur in außerordentlich kleinen Mengen aufgefunden.

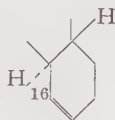
8. Absolute Konfiguration

Da nun alle relativen Konfigurationen bekannt sind, würde es genügen, die absolute Konfiguration an irgendeinem asymmetrischen C-Atom zu bestimmen, um die Stereochemie der besprochenen Yohimbinalkaloide in absoluter Form abzuleiten.

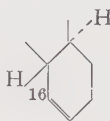
Die Ermittlung der absoluten Konfiguration¹⁰ gelang durch die Anwendung der verallgemeinerten Methode der molekularen Drehungsverschiebung⁶² auf gewisse Yohimbinderivate, wobei sich ergab, daß die oben gezeichneten Konfigurationen und nicht deren Spiegelbilder korrekt sind. Die erwähnte Methode, die an Steroiden bekannter Konfiguration bewiesen wurde, fußt auf der Tatsache, daß gewisse Gruppierungen endständiger Ringe die molekulare Drehung beeinflussen, während diese von der Natur des übrigen Moleküls sozusagen unabhängig ist. Jede dieser Gruppierungen kann in zwei enantiomeren Formen existieren, welche entgegengesetzte Drehungsbeiträge liefern.

Mit Hilfe dieser Methode stehen uns zwei voneinander unabhängige Beweise für die absolute Konfiguration zur Verfügung:

a) Der molekulare Drehungsbeitrag (Δ -Wert) für die olefinische Doppelbindung in Apocorynanthol (= Yohimb-16-en) ist stark negativ^{45 54}. Die $\Delta(\text{C}=\text{C})$ -Werte für Doppelbindungen im Ring A von Steroiden und Triterpenen sind positiv, die entsprechenden Werte in den B-Ringen negativ^{62 63}. Yohimb-16-en entspricht daher der Konfiguration (XIV) und nicht dem Spiegelbild (XV) derselben, das einen positiven $\Delta(\text{C}=\text{C})$ -Wert ergeben würde.



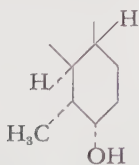
XIV



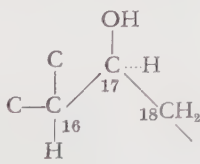
XV

Das „Chanodesoxyyohimbol“ (= 2,3-Seco-yohimb-16-en) (IX) zeigt ebenfalls einen negativen $\Delta(\text{C}=\text{C})$ -Wert^{43 46}.

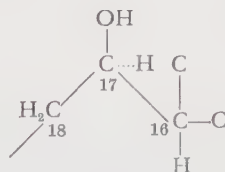
b) Der Drehungsbeitrag der 17-OH-Gruppe in 16-Methyl-yohimbol (= 16 α -Methyl-yohimban-17 α -ol) (XVI) ist positiv⁶⁴. Nach allgemeinen Regeln bezüglich der Beiträge von OH-Gruppen in Cyclohexanringen^{8 65} muß die OH-Gruppe in dem an Stelle von XVI neu geschriebenen Strukturbild (XVII) einen positiven Drehungsbeitrag liefern. Wenn die Formel von (+)-Yohimbin dem Spiegelbild von XIX entsprechen würde, so ergäbe sich für C₁₇ die andere Struktur (XVIII) mit einem negativen $\Delta(\text{OH})$ -Wert.



XVI

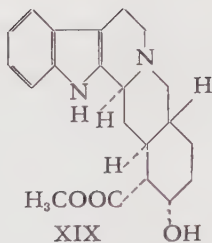


XVII



XVIII

Diese Verknüpfungen der Yohimbinkonfiguration mit den Steroiden erlauben nun mit ziemlich großer Sicherheit, die absoluten Konfigurationen sämtlicher, oben besprochener Yohimbinalkaloide abzuleiten.

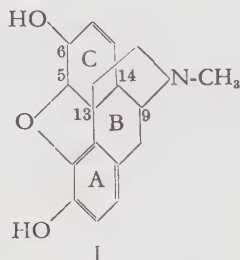


Auf Grund der korrekten Formel (XIX) des natürlichen (+)-Yohimbins läßt sich dieses folgendermaßen benennen: 16 α -Carbomethoxy-yohimban-17 α -ol.

C. MORPHIN-ALKALOIDE

1. Morphin, Codein

Das Morphin-Molekül (I) enthält 5 asymmetrische C-Atome (5, 6, 9, 13, 14).

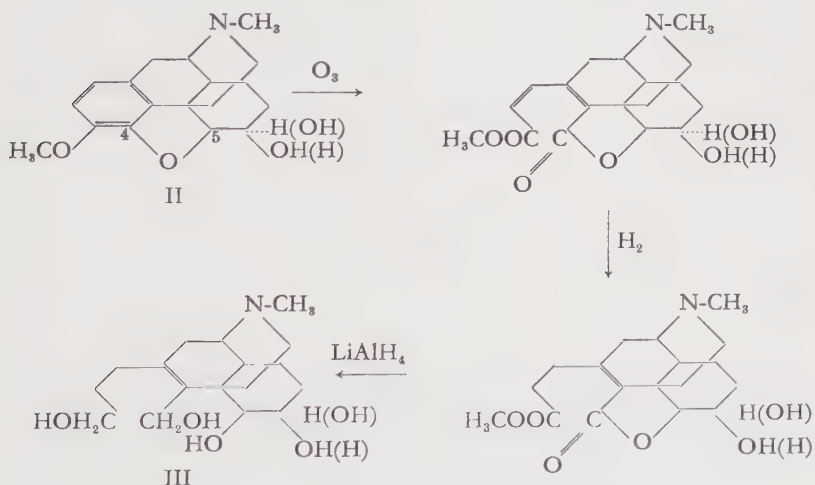


Die ersten Arbeiten, die sich mit der Stereochemie des Morphins befassen, beschränken sich auf einige mehr oder weniger spekulative Ableitungen^{66 67 68}. So wurde z.B. die bevorzugte Bildung von Dihydrocodeinon aus Dihydrothebainon unter Oxydringschluß bei C₅ damit interpretiert, daß die C₅-O-Bindung bezüglich der Aethanaminbrücke (bei C₉ und C₁₃) trans steht. Ferner wurde aus Analogie zur 14-Oxyverbindung gefolgert, daß das C₁₄-H-Atom zur Aethanaminbrücke bei C₁₃ cis orientiert ist, da nämlich der Abbau von Di-

hydroxycodeinon zur N-freien Substanz unter Mitwirkung der 14-OH-Gruppe einen cyclischen Äther ergibt und man voraussetzt, daß 14-OH und 14-H dieselbe Konfiguration aufweisen.

In der Folge ließen sich dann die relativen Konfigurationen bei C₅, C₆, C₉ und C₁₃ auch experimentell bestätigen⁶⁹, wie nun näher gezeigt sein soll.

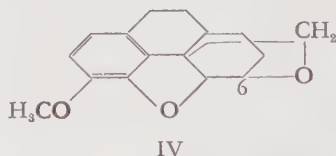
Für die Konfigurationsstudien bei C₅ und C₆ ging man von den beiden epimeren Alkoholen (II), Dihydrocodein und Dihydroisocodein, aus. Diese wurden, wie aus folgendem Reaktionsschema hervorgeht, in III (Tetrahydromorphitretol bzw. Tetrahydro- α -isomorphitretol) übergeführt.



Da bei der LiAlH₄-Reduktion die C₅-O-Bindung nicht geöffnet wird, haben wir in dem Reduktionsprodukt (III), das ein vicinales OH-Paar aufweist, eine Verbindung mit bezüglich C₅ und C₆ ursprünglicher Konfiguration vor uns⁷⁰. Die relative Konfiguration der Hydroxyle wurde durch Messung der Oxydationsgeschwindigkeit mit Bleitetraacetat ermittelt. Auf Grund von Untersuchungen, insbesondere an cyclischen Zuckerderivaten, ließ sich nämlich die schon früher gemachte Beobachtung⁷¹ bestätigen, daß cis-1,2-Diole schneller oxydiert werden als die entsprechenden trans-Diole. In beiden Fällen

wurde nun pro Mol Tetrol 1 Mol Bleitetraacetat verbraucht, jedoch mit dem Unterschied, daß beim Tetrahydromorphitetrol die Oxydation nach 2 Stunden beendet war, während beim epimeren Tetrol mehr als 6 Stunden erforderlich waren. Daraus kann geschlossen werden, daß die OH-Gruppen im Tetrahydromorphitetrol cis und im Tetrahydro- α -isomorphitetrol trans stehen. Da sich ersteres vom Morphin und letzteres vom α -Isomorphin ableitet, folgt, daß die C-O-Bindungen bei C₅ und C₆ im Morphin cis- und im α -Isomorphin trans-Stellung aufweisen.

Zwecks Ermittlung der stereochemischen Beziehung zwischen der Aethanaminbrücke bei C₁₃ und der C₆-OH-Gruppe wurden Dihydrocodein und Dihydroisocodein zu N-freien Produkten abgebaut. Beide Verbindungen ergeben hierbei Substanzen mit methylierter OH-Gruppe; die Bildung der alkylierten OH-Gruppe erfolgt jedoch nur im Falle des Dihydroisocodeins, wahrscheinlich infolge sterischer Begünstigung, mit Hilfe der Aethanbrücke, und zwar unter Bildung eines cyclischen Äthers (6-Codiran) (IV).

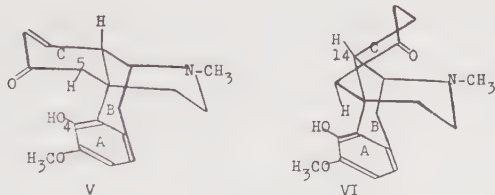


Somit läßt sich der C₁₃-Aethanaminbrücke und der C₆-OH-Gruppe im Isocodein cis-Konfiguration zuordnen; für das Codein folgt daraus die entsprechende trans-Konfiguration.

In Ergänzung zu obigem Beweis für C₅ und C₆ führt dieses Ergebnis zu dem Schluß, daß die Aethanaminbrücke bei C₁₃ und die H-Atome bei C₅ und C₆ im Morphin alle cis stehen und der fünfgliedrige Oxydring infolgedessen auch mit cis-Konfiguration angeschlossen ist. Ebenso muß die Ringverbindung der Aethanaminbrücke bei C₉ und C₁₃ cis-Stellung aufweisen, da im Falle einer trans-Verbindung die Bildung eines sechsgliedrigen Ringes mit denselben C-Atomen unmöglich wäre⁷².

Die Anwendung der Konformationsanalyse führt nach *Bose* zu folgenden Ergebnissen⁷³.

In Analogie zum Tropin kann angenommen werden, daß der Piperidinring im Morphin in der Sesselform vorliegt. Auch für die Cyclohexanringe B und C wird die Sesselform die bevorzugte Konformation sein. Die Geometrie der Sesselform erfordert jedoch, daß die Verknüpfung des Piperidinringes mit dem Ring B durch axiale C_{13} - C_{15} - und C_9 -N-Bindungen erfolgt; das H-Atom bei C_9 muß deshalb äquatoriale Stellung einnehmen. Die Ringverbindung zwischen den beiden Ringen B und C kann cis (V) und trans (VI) orientiert sein.

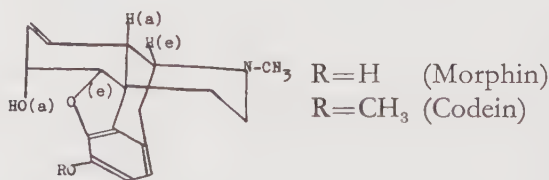


Unter Einwirkung von Natriumaethylat oder verdünnten Säuren wird β -Thebainon, welches bei C_{14} ein ionisierbares H-Atom besitzt, in Thebainon umgewandelt⁷⁴. Auf Grund von Modelluntersuchungen (Ringe B und C als Sesselformen) ergibt sich, daß die sterische Hinderung bezüglich der C_4 -OH-Gruppe und des äquatorialen C_5 -H-Atoms dann sehr ausgeprägt ist, wenn die Ringe B und C trans verbunden sind. Die trans-Verknüpfung bewirkt, daß die beiden Ringe ungefähr in dieselbe Ebene zu liegen kommen; die beiden erwähnten Substituenten, die durch 4 C-Atome getrennt sind, befinden sich daher sehr nahe beieinander. Im Falle der cis-Verbindung der beiden Ringe liegen diese in verschiedenen Ebenen, was die sterische Hinderung sehr vermindert. Diese Beziehungen sind gültig unabhängig davon, ob der Piperidinring in der Sessel- oder der Wannenform vorliegt. Somit läßt sich die B/C-cis-Konfiguration (V) dem Thebainon als dem stabileren Isomer zuordnen und VI dem β -Thebainon.

Die katalytische Reduktion von Thebainon zu Dihydrothebainon und anschließende Bromierung zu 1,5-Dibromdihydrothebainon sollten ohne Einfluß auf die Stereochemie der asymmetrischen Zentren vor sich gehen. Für das Brom-Atom bei C_5 ergibt sich die axiale

Lage⁷⁵, und der Oxydringschluß, in Gegenwart von Alkali, wird dann erwartungsgemäß in der Weise erfolgen, daß das O-Atom in äquatorialer Bindung bei C₅ angeschlossen wird. Jedenfalls führt die Modellbetrachtung zur Feststellung, daß die Oxydbrücke nur durch eine äquatoriale Bindung bei C₅ gebildet werden kann.

Nach Bromabspaltung bei C₁ erhalten wir Dihydrocodeinon. Die Tatsache, daß Dihydrocodein das einzige Produkt der katalytischen Hydrierung dieses Ketons ist, weist auf die axiale Konformation der C₆-OH-Gruppe im Dihydrocodein hin. Dihydroisocodein muß infolgedessen eine äquatorial-gebundene C₆-OH-Gruppe besitzen. Da nun die katalytische Reduktion die Stereochemie der asymmetrischen Zentren bekanntlich nicht verändert, läßt sich dem Codein, und somit auch dem Morphin, die folgende Konformation (VII) zuordnen:

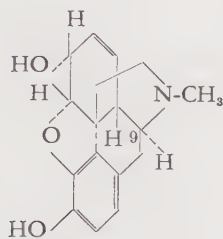


VII

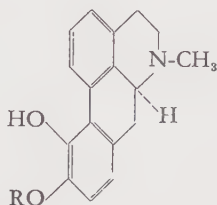
2. Absolute Konfiguration

Morphin läßt sich leicht in Apomorphin überführen, das nur noch ein asymmetrisches C-Atom (C₉) mit ersterem gemeinsam hat. Eine Methode, welche das Apomorphin nun zu einer einfacheren, strukturell ähnlichen Verbindung in Beziehung treten läßt, besteht im Studium der Drehungsverschiebungen in einer Reihe von Lösungsmitteln verschiedener Polarität. Diese Methode ist auf den Gebieten der Aminosäuren⁷⁶ und der Alkaloide der Bis-benzylisochinolin-gruppe⁷⁷ bereits mit Erfolg angewandt worden. So konnte das natürliche (+)-Laudanosin (X) über einige Modellsubstanzen auf das (—) α -Phenylaethylamin bezogen werden, dessen Konfiguration be-

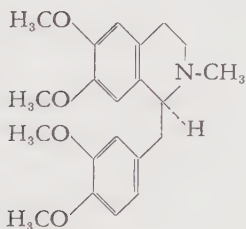
kannt ist, da es sich in L(+)-Alanin (XI) umwandeln läßt. (—)- α -Phenylaethylamin und (+)-Laudanosin gehören somit beide der L-Reihe an.



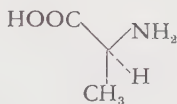
VIII



IX



X



XI

Auf Grund der engen strukturellen Verwandtschaft mit Apomorphin (IX, R=H) bzw. Apocodein (IX, R=CH₃) wurde (+)-Laudanosin als Bezugssubstanz gewählt und mit Apocodein nach der oben angegebenen Methode verglichen⁹. Es zeigte sich durchwegs ein progressives Anwachsen der spezifischen Drehungswerte mit steigender Polarität des Lösungsmittels. Aus dem Vergleich mit den Werten der Bezugssubstanz ergab sich, daß (—)-Apomorphin und (—)-Apocodein ebenfalls zur L-Reihe gehören und bezüglich der asymmetrischen Zentren dieselbe Konfiguration wie L(+)-Laudanosin (X) aufweisen. Da das asymmetrische C-Atom im Apomorphin dem C₉ im Morphin entspricht, so wird die absolute Konfiguration dieses Zentrums und somit auch der übrigen asymmetrischen Zentren in der Struktur VIII korrekt wiedergegeben.

III. EIGENE ARBEITEN

A. ALKALOID-REDUKTIONEN

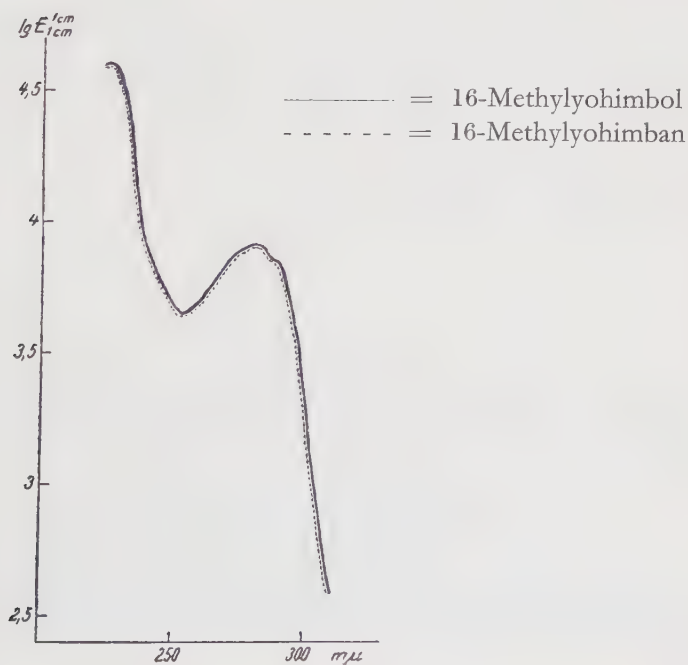
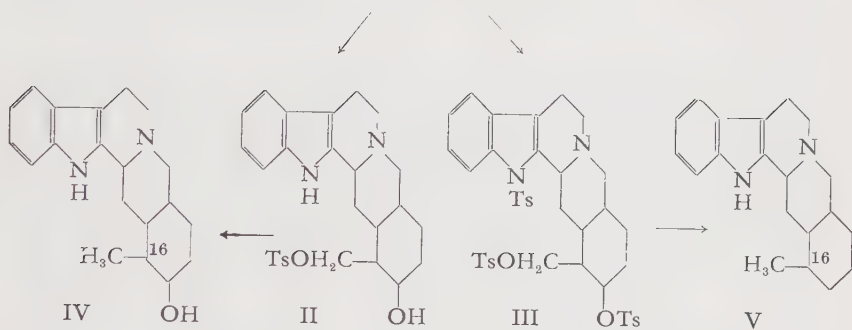
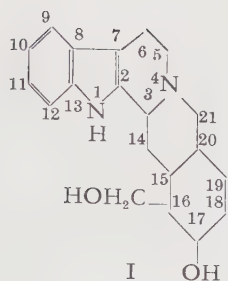
1. Zwei neue Derivate des Yohimbins (16-Methylyohimbol und 16-Methylyohimban)⁶⁴

Im Hinblick auf eine pharmakologische Untersuchung interessierten uns die beiden Yohimbinderivate IV und V, das 16-Methylyohimbol (IV) und das 16-Methylyohimban (V).

Die beiden Substanzen ließen sich aus dem früher beschriebenen^{83 84} Yohimbylalkohol (I) über den Mono-p-toluolsulfonsäureester⁸⁴ (II) bzw. den neu hergestellten Yohimbylalkohol-tri-p-toluolsulfonsäureester (III) darstellen. Der Mono-Ester (II) wurde durch LiAlH_4 zum 16-Methylyohimbol (IV) reduziert, während sich der Tri-Ester (III) durch dasselbe Reduktionsmittel zum 16-Methylyohimban (V) hydrieren ließ. In letzterem Fall wurde somit auch die am Stickstoff gebundene Tosylgruppe reaktiv entfernt⁸⁵.

Diese Tatsachen lassen sich auf Grund der oben abgeleiteten Konformation des Yohimbins auf einfache Art deuten. So liefert die Reduktion des Yohimbins mit LiAlH_4 unter Beibehaltung der C_{16} -Konfiguration eine äquatorial-gebundene CH_2OH -Gruppe. Als solche wird diese leicht verestert bzw. hydrolysiert. Im Gegensatz hierzu setzt die axial-liegende $\text{C}_{17}\text{-OH}$ -Gruppe der Veresterung bzw. Hydrolyse erwartungsgemäß Widerstand entgegen, was dann zu den aus dem experimentellen Teil ersichtlichen drastischen Bedingungen Anlaß gab.

Die UV.-Spektren der beiden Yohimban-Derivate IV und V (in Alkohol) sind praktisch identisch. Max. 226 und 281 $\text{m}\mu$, Min. 254 $\text{m}\mu$.



Experimenteller Teil

Yohimbylalkohol: Bei der Darstellung des Yohimbylalkohols wurde die früher⁸³ beschriebene Vorschrift insoweit abgeändert, als die Reduktion nicht in einer Mischung von Äther und Tetrahydrofuran, sondern in letzterem Lösungsmittel allein durchgeführt wurde. Den nach Zersetzung mit Wasser entstandenen Niederschlag von Lithium- und Aluminiumhydroxyd haben wir zwecks vollständiger Extraktion des Yohimbylalkohols mehrmals mit Essigester oder Tetrahydrofuran ausgekocht.

Yohimbylalkoholtritosylat: 8,5 g gut getrockneter Yohimbylalkohol wurden in 40 cm³ trockenem Pyridin gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 20,5 g reinem, getrocknetem p-Toluolsulfonylchlorid in 40 cm³ trockenem Pyridin allmählich versetzt. Nachdem man das Reaktionsgemisch noch 3 Std. bei 0° stehen gelassen hatte, hielt man es 5 Tage bei Zimmertemperatur, hierauf während 4 Std. bei 40°. Man goß es dann in 1500 cm³ Eiswasser, wobei beim Rühren ein kristalliner Niederschlag ausfiel, welcher abgenutscht und im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet wurde. Dieses Rohprodukt kristallisierte man aus viel Alkohol mehrere Male um. Es bildeten sich dabei feine Nadelchen; Ausbeute 6,1 g (30% d. Th.). Getrocknet bei 100—110° im Vakuum, wiesen sie einen Smp. von 203° unter Zersetzung (unkorr.) auf.

$C_{41}H_{44}O_8N_2S_3, \frac{1}{2} C_2H_5OH$	Ber. C 62,10%	Gef. 61,65%
(811,3)	H 5,83	5,84
	N 3,45	3,63
	S 11,83	11,76
C_2H_5OH	2,77	3,16

16-Methylyohimbol: 3,5 g gut getrocknetes Yohimbylalkohol-monotosylat⁸⁴ wurden in 30 cm³ trockenem Tetrahydrofuran gelöst und allmählich zur Auflösung von 1,5 g LiAlH₄ in 75 cm³ trockenem Tetrahydrofuran zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf noch 5 Std. in gelindem Sieden erhalten. Nach der Zersetzung mit Wasser unter gleichzeitiger Kühlung gab man etwas Natriumsulfat hinzu und filtrierte nach einiger Zeit über Hyflosupercel ab. Dann kochte man den Rückstand mehrmals mit Chloroform aus. Die ver-

einigten Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im partiellen Vakuum eingedampft. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Aceton unter Zusatz von Tierkohle schieden sich aus der Lösung kleine Tetraeder aus. Ausbeute 1,7 g (75% d. Th.). Die Substanz wurde bei 100—110° im Vakuum getrocknet. Smp. 233—35° unter Zersetzung (unkorr.). Sie ist in Alkohol sehr schwach linksdrehend.

$C_{20}H_{26}ON_2$ Ber. C 77,36 H 8,44 N 9,03%
(310,2) Gef. C 77,27 H 8,14 N 8,87%

Pikrat: Zur konzentrierten Lösung des Produktes in abs. Alkohol gab man eine gesättigte alkoholische Lösung von Pikrinsäure (kleiner Überschuß). Man dampfte zur Trockene ein und kristallisierte aus Essigester um. Nach längerem Stehen bei Raumtemperatur bildeten sich orange-rote Nadelchen, die bei 100—110° im Vakuum getrocknet wurden. Smp. 205° (unkorr.); Aufschäumen unter Zersetzung.

$C_{26}H_{29}O_8N_5$ Ber. C 57,84 H 5,44 N 12,98%
(539,2) Gef. C 58,07 H 5,34 N 12,80%

16-Methylyohimban: Unter sehr intensivem Rühren und allmählichem Erwärmen bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels ließ man im Verlaufe einer Stunde die Aufschlammung von 5,5 g gut getrocknetem Yohimbylalkoholtritosylat in 500 cm³ trockenem Tetrahydrofuran zur Auflösung von 8 g LiAlH₄ in 400 cm³ trockenem Tetrahydrofuran zutropfen. Unter fortgesetztem Rühren erhitzte man weitere 24 Std. auf 60—70°. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte auf dieselbe Weise wie im vorstehenden Beispiel, d.h. nach Reduktion des Monotosylates. Der erhaltene Rückstand wurde mehrere Male aus verd. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Es bildeten sich feine Nadelchen, die bei 90—100° im Vakuum getrocknet wurden. Ausbeute 1 g (50% d. Th.). Smp. 188—90° unter Zersetzung (unkorr.).

$[\alpha]_D^{23} = -57^\circ (\pm 2^\circ)$ (c = 0,64 g in 100 cm³ abs. Aethanol).

$C_{20}H_{26}N_2$ Ber. C 81,57 H 8,90 N 9,52%
(294,2) Gef. C 81,64 H 8,73 N 9,37%

Pikrat: Herstellung in alkoholischer Lösung. Umkristallisation aus abs. Alkohol (2mal), dann aus Essigester (1mal). Das Pikrat schied

sich in orange-roten Nadelchen ab, die bei 100—110° im Vakuum getrocknet wurden. Smp. 202° (unkorr.); Aufschäumen unter Zersetzung.

$C_{28}H_{29}O_7N_5$	Ber.	C 59,60	H 5,60	N 13,38%
(523,2)	Gef.	C 59,71	H 5,41	N 13,10%

Pharmakologische Wirkung von 16-Methylyohimbol und 16-Methylyohimban

(Die folgenden Untersuchungen wurden im pharmakologischen Institut der Universität Zürich von Herrn P.-D. Dr. med. et phil. P. G. Waser ausgeführt.)

Beide Stoffe wurden in wäßriger Lösung untersucht. Die alkoholische Form war leicht löslich, während das 16-Methylyohimban mit Milchsäure versalzt werden mußte, worauf die saure Lösung mit $\ln\text{-NaOH}$ bis pH 4 abgestumpft wurde. Die Wirkung der beiden Stoffe ist fast gleich.

Der Blutdruck der Katze wurde mit etwas kleineren Dosen (0,03 mg/kg) als bei Yohimbin (0,05 mg/kg) gesenkt. Dieser Unterschied verwischt sich bei größeren Mengen, indem 0,4 mg/kg einen Abfall von 60 mm (für Yohimbin 50 mm) und 1 mg/kg bei allen drei Stoffen einen solchen von 80 mm hervorruft.

Bei der Yohimbol-Verbindung ließ sich oberhalb 1 mg/kg eine beginnende Ganglionblockade feststellen; mit etwa 3 mg/kg war das Ganglion cervicale cranialis vollständig gelähmt (für Yohimbin sind etwa um die Hälfte kleinere Dosen notwendig). Bei den neuen Verbindungen scheint der Mechanismus der Blutdrucksenkung daher nicht auf einer Blockade der sympathischen Ganglien zu beruhen, sondern, gleich wie beim Yohimbin, peripher sympatholytischer Natur zu sein. Da die Blutdrucksenkung durch Atropin oder beidseitige Vagotomie unbeeinflusst blieb, kommt eine muscarinische Wirkung nicht in Frage. Erwähnenswert ist allerdings, daß die für Yohimbin als Sympatholyticum typische „Adrenalinumkehr“, d. h. die inverse Blutdruckwirkung (Abfall) von Adrenalin nach Injektion des Alkaloids, bei 16-Methylyohimbol meistens nicht ausgelöst werden konnte.

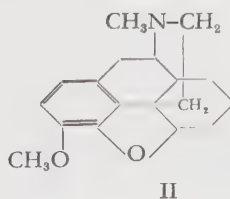
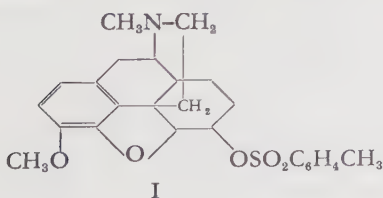
Das Elektrokardiogramm der Katze wurde durch 16-Methylyohimbol nur wenig verändert. Der regelmäßige Sinusrhythmus wird langsamer, die Hauptschwankung (QRS) ist bei großen Dosen (2 mg/kg) deutlich verbreitert, und die Nachschwankung (T) ist in Ableitung I und II erhöht. Diese Veränderungen demonstrieren ebenfalls die sympatholytische Wirkung der untersuchten Verbindungen auf den Kreislauf, die bei der Yohimbol-Verbindung etwas ausgeprägter ist.

Die Atmung wurde innerhalb kleiner Dosen der Yohimbol-Verbindung mäßig angeregt; Atmungsfrequenz und Atemvolumen waren erhöht. Zentrale Atemlähmung trat bei Dosen über 2,0 mg/kg augenblicklich ein. Für Yohimbin ist die der Lähmung vorangehende Anregungsphase nicht so deutlich, und der Atemstillstand wird schon mit Dosen von 0,5—1,0 mg/kg herbeigeführt.

2. Neue Synthese des Dihydro-desoxycodeins⁸²

Durch Tosylierung von Codein und Reduktion des Codeintoluolsulfonsäureesters wurde vor einiger Zeit Desoxycodein E = Δ^7 -Desoxycodein hergestellt⁸⁷. Später ist diese Verbindung auch von andern auf demselben Weg erhalten worden⁸⁸. Im folgenden wird eine einfache Darstellungsmethode für Dihydro-desoxycodein (II) beschrieben, das unter der Bezeichnung Dihydro-desoxycodein D (früher Dehydroxy-dihydrocodein⁸⁹) schon länger bekannt ist.

Aus Dihydrocodein⁹⁰ wurde der p-Toluolsulfonsäureester (I) hergestellt; er läßt sich am besten über das kristallisierte Tartrat reinigen, doch wurde auch das kristallisierte Pikrat und einmal das kristallisierte Trihydrat des freien Esters erhalten. Durch Reduktion des Dihydrocodein-tosylesters mit LiAlH_4 entstand Dihydro-desoxycodein (II), das in Übereinstimmung mit früheren Angaben bei 107° schmolz.



Nach Abschluß dieser Versuche erschien eine Veröffentlichung⁹¹, in welcher in einer Anmerkung gesagt wird, daß Dihydro-desoxycodein in ähnlicher Weise aus dem Tosylester des Dihydrocodeins gewonnen wurde.

Experimenteller Teil

Dihydrocodein-tosylat: 4,8 g gut getrocknetes Dihydrocodein⁹⁰ (Nadeln aus abs. Äther, Smp. 110—12°) wurden in 25 cm³ trockenem Pyridin gelöst, die Lösung im Eisbad gekühlt und in kleinen Portionen mit 4,0 g reinem, getrocknetem p-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Man ließ über Nacht bei 0° stehen und anschließend noch 5 Tage bei Zimmertemperatur. Darauf goß man in ca. 300 cm³ wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wobei sich eine Emulsion bildete. Abkühlen auf 0° und Kratzen an der Glaswand bewirkte allmähliches Ausfallen weißer Flocken. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurden diese abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das leicht rosa gefärbte Rohprodukt ließ sich aus Alkohol umkristallisieren. Das Tosylat schied sich ganz langsam in feinen Nadelchen als Trihydrat ab (Ausbeute 5,5 g, d.s. 75% d. Th.). Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100° gab die Verbindung folgende Analysenresultate:

$C_{25}H_{29}O_5NS$, 3 H ₂ O Ber.	C 58,93	H 6,87	N 2,75	S 6,29%
(509)	Gef. C 58,53	H 6,79	N 2,78	S 6,55%

Das Produkt besitzt keinen eigentlichen Smp., sondern erweicht allmählich oberhalb 123°.

Pikrat: Zur Lösung des Tosylates in absolutem Alkohol wurde solange eine gesättigte Lösung von Pikrinsäure in absolutem Alkohol tropfenweise zugegeben, bis keine Fällung mehr entstand. Das erhaltene Pikrat hat man zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Es entstanden feine, hellgelbe Nadelchen, die man bei 100° im Vakuum trocknete. Smp. 197—99° (unkorr.).

$C_{31}H_{32}O_{12}N_4S$	Ber. C 54,39	H 4,68	N 8,19	S 4,68%
(684)	Gef. C 54,44	H 4,66	N 8,30	S 4,31%

Da der Tosylester des Dihydrocodeins nur sehr schwer kristallisiert, versuchten wir, mit Erfolg, den Ester über das Tartrat zu reinigen. Man verfuhr dabei wie folgt:

Tartrat: Man versetzte den rohen Ester mit heißer, wässriger D-Weinsäure-Lösung im Überschuß, wobei eine klare Lösung entstand. Abkühlen auf 0° und Kratzen bewirkte Ausfallen eines farblosen Niederschlages, den man nach dem Abnutschen zweimal aus Wasser umkristallisierte. Das Tartrat wurde bei 110° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 130—50° (allmähliches Sintern).

$C_{29}H_{35}O_{11}NS$, H_2O	Ber.	C 55,86	H 5,93	S 5,14%
(623)	Gef.	C 55,60	H 5,67	S 5,40%

Wenn nun der Dihydrocodein-tosylester nach dem Eingießen des Reaktionsgemisches in Natriumhydrogencarbonat-Lösung nicht kristallin ausfällt, wird er mit Essigester extrahiert, der Extrakt mehrere Male mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und darauf im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der rötliche, zähflüssige Rückstand wird nun, wie oben beschrieben, in das Tartrat übergeführt. Das mehrfach umkristallisierte Derivat wird bei Zimmertemperatur in Wasser gelöst, evtl. filtriert, und bis zur alkalischen Reaktion mit einigen Tropfen Ammoniak versetzt. Der Tosylester fällt hierbei als flockig-kristalliner Niederschlag aus. Als Ausgangsmaterial für die folgende Reduktion diente das nach der Reinigung über das Tartrat gewonnene Produkt, das im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet wurde.

Dihydro-desoxycodin: 3,0 g Dihydrocodein-tosylat wurden in 10 cm³ trockenem Tetrahydrofuran gelöst und langsam zur Aufschlammung von 2,0 g $LiAlH_4$ in 100 cm³ trockenem Tetrahydrofuran zgetropft. Nach vollendeter Zugabe hielt man die Reaktionsmischung noch 3½ Std. in gelindem Sieden, worauf man sie mit Wasser zersetzte. Nach dem Zusatz von etwas Natriumsulfat wurde über Hyflo-supercel abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Chloroform ausgekocht und die vereinigten Filtrate mit Natriumsulfat getrocknet. Den nach dem Eindampfen im Vakuum zurückbleibenden gelblichen, klebrigen Rückstand hat man in heißer, wässriger D-Weinsäure-Lösung (1,5 g in 25 cm³) gelöst, die Lösung filtriert und auf 0° ge-

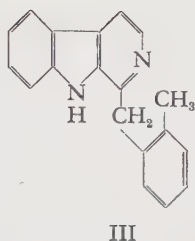
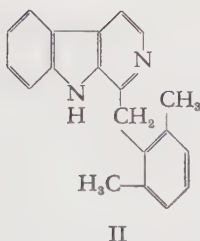
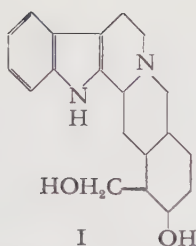
kühlt. Zunächst fielen hierbei in geringer Menge Flocken aus, die man abfiltrierte. Aus dem Filtrat schieden sich bald weitere Mengen Substanz ab. Nach längerem Stehen in Eiswasser hat man das Rohprodukt abgenutscht und zweimal aus Wasser (das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle) umkristallisiert, wobei sich nadelförmige Prismen bildeten. Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100—110° schmolz das Dihydro-desoxycodain-tartrat nach vorgängigem Sintern bei 155°. Ausbeute 1,0 g (40% d. Th.).

Zur Freisetzung der Base hat man das reine Tartrat bei Zimmertemperatur in Wasser gelöst und bis zur alkalischen Reaktion mit Ammoniak versetzt. Hierbei bildete sich eine trübe Lösung, aus welcher sich nach leichtem Erwärmen (ca. 30°) eine kristalline Fällung abschied. Nach kurzem Abkühlen wurde sie abgenutscht und aus wenig abs. Äther umkristallisiert. Nach längerem Stehen im Eisschrank kristallisierte das Dihydro-desoxycodain D in prächtig ausgebildeten, größeren Prismen. Smp. 107°. Mit Formalin-Schwefelsäure färbt sich die Substanz tiefviolett.

B. VERSUCHE IM RAHMEN DER KONSTITUTIONSAUFKLÄRUNG DES CORYNANTHEINS

1. Dehydrierung von Yohimbylalkohol mit Palladium-Kohle

Im Hinblick auf Versuche, die mit der Konstitutionsaufklärung des Corynantheins in Beziehung standen, haben wir die Dehydrierung des Yohimbylalkohols (I) mit Palladium, das auf Kohle niedergeschlagen war, bei verschiedenen Temperaturen in Stickstoff-Atmosphäre vorgenommen. Je nach den angewandten Bedingungen entstanden hierbei unverändertes Ausgangsmaterial (I) bei 200°, Methyl-yobyrin (II) bei 240° und Yobyrin (III) bei 290°. Daraus geht hervor, daß die CH_2OH -Gruppe, entsprechend der Reaktionstemperatur, entweder als solche verbleibt, in eine Methylgruppe umgewandelt oder auch abgespalten werden kann. Das hier angewandte Verfahren führt somit zu denselben Produkten wie die Dehydrierung des Yohimbylalkohols mit Selen⁸⁶.



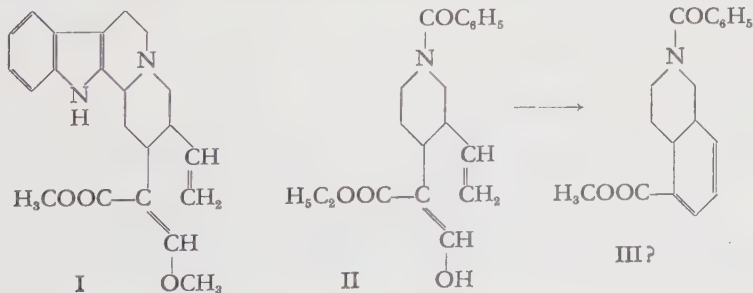
Methylyobyryn schmilzt etwas höher als Yobyryn (ersteres bei 217—19°, letzteres bei 206—08°).

Experimenteller Teil

Die Dehydrierung des Yohimbylalkohols mittels Palladium-Tierkohle⁹² (von der Darstellung her HCl-haltig) wurde durch Erhitzen von Portionen von 200 mg Yohimbylalkohol mit je 400 mg des Palladium-Katalysators während einer Stunde im Stickstoffstrom durchgeführt (200°, 240° und 290°). Hierauf haben wir die erhitzte Masse mit Methanol extrahiert, das Lösungsmittel verdampft, den Rückstand in Wasser aufgenommen, die Base durch Zusatz von Ammoniak gefällt und mehrmals umkristallisiert. Die verschiedenen Dehydrierungsprodukte wurden auf Grund von Misch-Schmelzpunkten identifiziert.

2. Cyclisierungsversuch mit Formyl-N-benzoyl-merochinen-aethylester

Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung des Corynantheins (I) interessierte uns ein Cyclisierungsversuch mit Formyl-N-benzoyl-merochinen-aethylester (II).



Experimenteller Teil

Die Synthese der Verbindung II, die ausgehend vom Chininhydrochlorid über Chininchlorid, Chinen, Merochinen, Merochinen-aethylester sowie dessen N-Benzoyl-Derivat verläuft, wurde im allgemeinen nach einer Vorschrift russischer Autoren⁹³ durchgeführt. Infolge der sich hierbei ergebenden Abweichungen wurden folgende Änderungen vorgenommen:

a) Das Chinen konnte nicht direkt kristallin erhalten werden und wurde über das Dihydrochlorid⁹⁴ gereinigt. Die aus Äther umkristallisierte Base wurde nicht in hellgelben, sondern in absolut farblosen Kristallen erhalten.

b) Auch das Merochinen ließ sich nicht kristallisieren und wurde deshalb direkt verestert.

c) Die nicht beschriebene Freisetzung des Merochinen-aethyl-esters aus dessen Hydrochlorid wurde folgendermaßen ausgeführt:

Das Hydrochlorid wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniumchlorid gesättigt und durch Zugabe von Ammoniak alkalisch gemacht. Es wurde nun 20 Std. lang im Flüssigkeitsextraktor ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Hierbei blieb eine klare, hellgelbe Flüssigkeit zurück, die der Hochvakuum-Destillation im Kugelrohr unterworfen wurde.

Kp. 95—97°, 0,03 mm (farblose Flüssigkeit). Ausbeute 68% d. Th.

d) Das N-Benzoyl-Derivat des Merochinen-aethyl-esters wurde nicht nur als angenähert, sondern als absolut farbloses Produkt isoliert und durch eine vollständige Analyse eindeutig charakterisiert:

$C_{18}H_{23}O_3N$	Ber. C 71,76	H 7,64	N 4,65%
(301)	Gef. C 71,61	H 7,47	N 4,50%

Kp. 166—68°, 0,03 mm (farbloses, zähes Öl). Ausbeute 88% d. Th.

e) Die Darstellung des nur oberflächlich beschriebenen Formyl-Derivates (II) wurde wie folgt ergänzt bzw. abgeändert: Zu 1,1 g pulverisiertem Natrium in 5 cc trockenem Xylol ließ man unter inten-

sivem Rühren und Eiskühlung eine Mischung von 6,7 g N-Benzoylmerochinen-aethylester, 4 g reinstem Ameisensäure-aethylester und 15 cc trockenem Xylol allmählich zutropfen. Das Rühren wurde noch 6 Std. fortgesetzt, wonach alles Natrium verbraucht war. Man hat hierauf in Eiswasser gegossen und die so erhaltene Lösung des Natriumsalzes zur Entfernung von Xylol und Ausgangsstoffen dreimal mit Äther gewaschen. Man säuerte nun mit Essigsäure an, sättigte mit Kochsalz und ätherte aus. Der Ätherextrakt wurde dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende trübe und zähe gelbe Öl ergab mit FeCl_3 eine violette und mit Fuchsin-schwefliger Säure eine blauviolette Färbung. Ausbeute 2,2 g (30% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ (329) Ber. N 4,25% Gef. N 4,27%.

Cyclisierungsversuch: 0,5 g Formylderivat wurden tropfenweise zu einer intensiv gerührten Mischung von 1,67 cm³ Phosphorsäure (spez. Gew. 1,7) und 0,36 cm³ conc. Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84) gegeben, die mit Eis-Kochsalz gekühlt war. Nach vollendeter Zugabe wurde nur noch mit Eiswasser gekühlt und die Reaktionsmischung 2 Std. lang gerührt. Man gab nun 20 cm³ Eiswasser zu und neutralisierte die Säure teilweise mit 40%iger Natronlauge bis ca. pH 5. Hierauf wurde erschöpfend ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es blieb ein weißlich-trübes Öl zurück, das sowohl mit FeCl_3 als auch mit Fuchsin-schwefliger Säure nicht mehr reagierte. Da das Produkt bicarbonat-löslich, also eine Säure war, wurde es noch mit Diazomethan verestert, um es besser destillieren zu können.

Das Öl wurde in abs. Äther gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung mit einer frisch bereiteten Diazomethanolösung solange versetzt, bis die Lösung eindeutig gelb war. Man ließ hierauf eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und dampfte dann im Vakuum zur Trockene ein. Es blieb ein schwach gelb gefärbtes, trübes Öl zurück, wovon ein kleiner Teil zweimal im Hochvakuum destilliert wurde. Bei einer Badtemperatur von 130—45° (0,02 mm) destillierte die ge-

samte Substanz, blieb indessen vor der gekühlten Kugel liegen. Das Produkt ist äußerst viskos und von trüber, weißlicher Farbe.

$C_{18}H_{19}O_3N$ (III)	Ber.	C 72,73	H 6,39	N 4,71	OCH_3 10,44%
(297)	Gef.	C 70,36	H 5,77	N 4,69	OCH_3 10,47%.

Diese Analyse liefert jedoch noch keinen eindeutigen Beweis für das angenommene Cyclisierungsprodukt (III), welches somit noch der weiteren Untersuchung bedarf.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. Aus Yohimbylalkohol wurden der Mono-p-toluolsulfonsäureester und der Tri-p-toluolsulfonsäureester dargestellt und beide Verbindungen mit $LiAlH_4$ reduziert. Dabei entstanden aus dem Mono-Ester 16-Methylyohimbol und aus dem Tri-Ester 16-Methylyohimban.

16-Methylyohimbol und in wenig geringerem Maße das 16-Methylyohimban haben bei Katzen eine dem Yohimbin ähnliche sympatholytische Wirkung, die eine starke, über längere Zeit anhaltende Blutdrucksenkung, eine geringe Abnahme der Herzfrequenz und eine entsprechende Veränderung des Elektrokardiogramms herbeiführt. Eine Ganglionblockade ist nur mit großen Dosen möglich. Die Atmung wird zentral angeregt und bei hohen Dosen gelähmt.

2. Dihydrocodein wurde in den p-Toluolsulfonsäureester und letzterer durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in Dihydrodesoxycodein übergeführt.

3. Die Dehydrierung des Yohimbylalkohols mittels Palladium-Tierkohle-Katalysator ergab bei 290° Yobyrin, bei 240° Methylyobyrin und bei 200° unverändertes Ausgangsmaterial.

Ferner werden einige Abänderungen zur Synthese des Formyl-N-benzoyl-merochinen-aethylesters⁹³ beschrieben. Mit dieser Verbindung wurde ein Cyclisierungsversuch unternommen, der jedoch kein eindeutiges Resultat ergab.

LITERATURVERZEICHNIS

(Die Literatur wurde bis Ende März 1954 berücksichtigt)

1. Zusammenfassende Darstellung: W. Kuhn, Z.El.Ch. **56**, 506 (1952).
2. W. Kuhn, Z.physikal.Ch. (B) **31**, 23 (1935).
3. W. J. Kauzmann, J. E. Walter & H. Eyring, Chem. Reviews **26**, 339 (1940); J. F. Lane, Science **113**, 577 (1951).
4. J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman & A. J. van Bommel, Nature **168**, 271 (1951).
5. Vgl. H. Dahn, Chim. **8**, 26/27 (1954).
6. B. Riniker, D. Arigoni & O. Jeger, Helv. **37**, 546 (1954).
7. W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, Helv. **36**, 325 (1953).
8. J. A. Mills, Soc. **1952**, 4976.
9. I. R. C. Bick, Nature **169**, 755 (1952).
10. W. Klyne, Chem. & Ind. **1953**, 1032.
11. O. Hassel, Quaterly Reviews **8**, 223 (1953).
12. O. Hassel & H. Viervoll, Acta Chem. Scand., **1**, 149 (1947); O. Hassel & B. Ottar, Acta Chem. Scand., **1**, 929 (1947).
13. C. W. Beckett, K. S. Pitzer & R. Spitzer, Am. Soc. **69**, 2488 (1947).
14. D. H. R. Barton, Soc. **1953**, 1027.
15. O. Bastiansen & O. Hassel, Nature **157**, 765 (1946); R. B. Turner, Am. Soc. **74**, 2118 (1952); W. Hüchel, A. **441**, 1 (1925), A. **533**, 1 (1938).
16. E. L. Eliel, Exper. **9**, 91 (1953).
17. L. F. Fieser, J. E. Herz, M. W. Klohs, M. A. Romero & T. Utne, Am. Soc. **74**, 3309 (1952).
18. D. H. R. Barton, Exper. **6**, 316 (1950); D. H. R. Barton & E. Miller, Am. Soc. **72**, 1066 (1950); D. H. R. Barton & W. J. Rosenfelder, Soc. **1951**, 1048.
19. R. Willstätter & A. Bode, B. **33**, 411 (1900); R. Willstätter & M. Bommer, A. **422**, 15 (1921); M. Barrowcliff & F. Tutin, Soc. **95**, 1966 (1909).
20. G. Fodor & K. Nádor, Soc. **1953**, 721; G. Fodor & K. Nádor, Nature **169**, 462 (1952); A. Nickon & L. F. Fieser, Am. Soc. **74**, 5566 (1952).

21. B. L. Zenitz, C. M. Martin, M. Priznar & F. C. Nachod, *Am. Soc.* **74**, 5564 (1952); G. R. Clemons & K. H. Jack, *Chem. & Ind.* **1953**, 195; P. F. Smith & W. H. Hartung, *Am. Soc.* **75**, 3859 (1953).
22. A. K. Bose & D. K. R. Chaudhuri, *Nature* **171**, 652 (1953).
23. G. Barger, W. F. Martin & W. Mitchell, *Soc.* **1938**, 1685; *Soc.* **1940**, 1155.
24. R. Willstätter, *B.* **29**, 936 (1896).
25. E. Hardegger & H. Ott, *Helv.* **36**, 1186 (1953).
26. F. L. J. Sixma, C. M. Siegmann & H. C. Beyermann, *C.* **36**, 5742 (1952).
27. St. P. Findlay, *Am. Soc.* **75**, 4624 (1953).
28. L. P. Hammett, „*Phys. Org. Chem.*“, Mc. Graw-Hill Book Company New York, N.Y. **1940**, 243.
29. E. D. Hughes & C. K. Ingold, *Soc.* **1933**, 523.
30. G. Fodor & Ö. Kovács, *Soc.* **1953**, 724.
31. G. Fodor, *Nature* **170**, 278 (1952).
32. St. P. Findlay, *Am. Soc.* **75**, 1033 (1953).
33. R. Willstätter & E. Berner, *B.* **56**, 1079 (1923).
34. M. & M. Polonovsky, *Bl.* **43**, 79, 590 (1928).
35. R. C. Cookson, *Chem. & Ind.* **1953**, 337.
36. W. R. Dunstan & E. Goulding, *Soc.* **75**, 797 (1899).
37. G. Fodor & Ö. Kovács, *Soc.* **1953**, 2341.
38. A. Stoll, B. Becker & E. Jucker, *Helv.* **35**, 1263 (1952).
39. G. Fodor, Ö. Kovács & L. Mészáros, *Research* **5**, 534 (1952).
40. W. F. Martin & W. Mitchell, *Soc.* **1940**, 1155; W. Mitchell & E. M. Trautner, *Soc.* **1947**, 1330.
41. O. Wolfes & O. Hromatka, *Merck's Jahresber.* **47**, 45 (1934).
42. J. Meinwald, *Soc.* **1953**, 712.
43. B. Witkop, *Am. Soc.* **71**, 2559 (1949).
44. C. R. Scholz, *C. r.* **200**, 1624 (1935).
45. M.-M. Janot & R. Goutarel, *Bl.* **1949**, 509.
46. B. Witkop, *A.* **554**, 83 (1943).
47. G. Barger & E. Field, *Soc.* **107**, 1025 (1915).
48. C. W. Shoppee, *Chem. & Ind.* **1952**, 86.
49. M.-M. Janot, R. Goutarel, A. le Hir, M. Amin & V. Prelog, *Bl.* **1952**, 1085.
50. A. le Hir & R. Goutarel, *Bl.* **1953**, 1023.
51. W. S. Johnson, *Exper.* **7**, 315 (1951).
52. W. S. Johnson, *Am. Soc.* **75**, 1498 (1953).
53. A. le Hir, R. Goutarel & M.-M. Janot, *Ann.pharm.fr.* **11**, 546 (1953).
54. J. Jost, *Helv.* **32**, 1297 (1949).
55. G. Hahn, E. Kappes & H. Ludewig, *B.* **67**, 686 (1934).
56. H. Schwarz, *Exper.* **6**, 330 (1950).
57. M.-M. Janot, R. Goutarel & M. Amin, *C. r.* **230**, 2041 (1950).

58. A. le Hir, M.-M. Janot & R. Goutarel, Bl. **1953**, 1027.
59. A. le Hir, C. r. **234**, 2613 (1952).
60. A. le Hir, R. Goutarel & M.-M. Janot, Bl. **1952**, 1091.
61. P. Karrer & H. Salomon, Helv. **9**, 1059 (1926).
62. W. Klyne, Soc. **1952**, 2916.
63. W. M. Stokes & W. Bergmann, J. Org. Chem. **16**, 1817 (1951).
64. P. Karrer & R. Saemann, Helv. **35**, 1932 (1952).
65. W. Klyne & W. M. Stokes, Proc. Biochem. Soc. **1953**, 18; W. M. Stokes & W. Bergmann, J. Org. Chem. **17**, 1194 (1952); J. A. Mills, Chem. & Ind. **1953**, 218.
66. C. Schöpf & T. Pfeifer, A. **483**, 157 (1930).
67. C. Schöpf, A. **452**, 211 (1927).
68. L. F. Fieser & M. Fieser, „Nat. Prod. rel. to Phenanthrene“, 3. Ed. Reinhold Publ. Corp. New York, **1949**, 24.
69. H. Rapoport & G. B. Payne, J. Org. Chem. **15**, 1093 (1950); Am. Soc. **74**, 2630 (1952).
70. Vgl. E. Doering & H. H. Zeiss, Am. Soc. **72**, 147 (1950).
71. R. Criegee, L. Kraft & B. Rank, A. **507**, 159 (1933).
72. Vgl. M. W. Cronyn, J. Org. Chem. **14**, 1013 (1949).
73. A. K. Bose, Chem. & Ind. **1954**, 130.
74. M. Gates & R. Helg, Am. Soc. **75**, 379 (1953).
75. E. J. Corey, Am. Soc. **75**, 2301 (1953).
76. G. W. Clough, Soc. **113**, 526 (1918).
77. W. Leithe, B. **63**, 1498, 2343 (1930); B. **64**, 2827 (1931); B. **67**, 1261 (1934).
78. J. C. Sheehan & B. M. Bloom, Am. Soc. **74**, 3825 (1952).
79. C. Schöpf & W. Arnold, A. **558**, 109 (1947).
80. G. Fodor, Vortrag Schweiz. Chem. Ges. in Zürich am 28. 2. 1954.
81. J. Kebrle & P. Karrer, Helv. **37**, 484 (1954).
82. P. Karrer & R. Saemann, Helv. **36**, 605 (1953).
83. A. Chatterjee & P. Karrer, Helv. **33**, 807 (1950).
84. R. C. Elderfield & A. P. Gray, J. Org. Chem. **16**, 522 (1951).
85. Vgl. K. Banholzer, T. W. Campbell & H. Schmid, Helv. **35**, 1577 (1952).
86. P. Karrer, R. Schwyzer, A. Flam & R. Saemann, Helv. **35**, 865 (1952).
87. P. Karrer & G. Widmark, Helv. **34**, 34 (1951).
88. H. Rapoport & R. M. Bonner, Am. Soc. **73**, 2872 (1951).
89. C. Mannich & H. Löwenheim, Arch. Pharm. **258**, 311 (1920).
90. C. Mannich & H. Löwenheim, Arch. Pharm. **258**, 304 (1920); M. Freund, J. pr. **101**, 12 (1921).
91. T. D. Perrine & L. F. Small, J. Org. Chem. **17**, 1540 (1952) Anmerk.
92. O. Diels & W. Gädke, B. **58**, 1231 (1925).
93. R. S. Lifshits, N. A. Preobrazhenskii & A. N. Baryshnikova, Z. obšč. Chim. **15**, 324 (1945); vgl. Chem. Abstr. **1946**, 3761.
94. A. Cohen & H. King, Pr. roy. Soc. (B) **125**, 56 (1938).

CURRICULUM VITAE

Am 19. November 1925 wurde ich, Karl Robert Saemann, als Bürger von Delémont (Bern) in Nürnberg geboren. Schulen durchlief ich zunächst in Düsseldorf und ab Herbst 1939 in Aarau. An der dortigen Kantonsschule schloß ich im Frühjahr 1945 mit der Maturität, Typus B, ab.

Anschließend immatrikulierte ich mich an der hiesigen Universität zum Studium der Chemie, welches im Laufe der Jahre infolge Militärdienst (Offizier) wiederholte Unterbrüche erlitt. Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Karrer im Winter 1950/51 in Angriff genommen. Im Sommersemester 1951 war ich als Hilfsassistent im organischen Laboratorium und vom 1. Oktober 1951 bis 31. März 1953 als Unterrichtsassistent im Mediziner-Laboratorium tätig. Gleichzeitig führte ich nach Abschluß der Doktorarbeit unter derselben Leitung weitere Arbeiten auf dem Gebiet der Alkaloidchemie aus.

Den Mikroanalytischen Kurs absolvierte ich im Frühjahr 1949 bei Frl. Dr. G. Bussmann.

Prüfungen wurden in den folgenden Fächern abgelegt: Mathematik (Prof. Fueter), Mineralogie (Prof. Niggli), Physik (Prof. Staub), Physikalische Chemie (Prof. Clusius) und Chemie (Prof. Karrer).

Außer den obligatorischen Vorlesungen, Praktika und Übungen belegte ich folgende Kurse: Moderne analytische Literatur, Komplexchemie, Die chemische Formelsprache (Prof. Schwarzenbach); Organische Farbstoffe (Prof. Wizinger); Präparative Methoden (Oxydation und Reduktion) (Prof. Schmid); Betriebswissenschaften (Prof. Schmidt, E.T.H.).

Zürich, im Frühjahr 1954.

